

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Silapo 1 000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 2 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 3 000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 4 000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 5 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 6 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 8 000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 10 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 20 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 30 000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 40 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Silapo 1 000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 0,3 mL di soluzione iniettabile contiene 1 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 3 333 UI di epoetina zeta per mL.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,15 mg di fenilalanina.

### Silapo 2 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione iniettabile contiene 2 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 3 333 UI di epoetina zeta per mL.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,30 mg di fenilalanina.

### Silapo 3 000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 0,9 mL di soluzione iniettabile contiene 3 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 3 333 UI di epoetina zeta per mL.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,45 mg di fenilalanina.

### Silapo 4 000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 0,4 mL di soluzione iniettabile contiene 4 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,20 mg di fenilalanina.

### Silapo 5 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 0,5 mL di soluzione iniettabile contiene 5 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

#### *Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,25 mg di fenilalanina.

Silapo 6 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione iniettabile contiene 6 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

*Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,30 mg di fenilalanina.

Silapo 8 000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 0,8 mL di soluzione iniettabile contiene 8 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

*Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,40 mg di fenilalanina.

Silapo 10 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 1 mL di soluzione iniettabile contiene 10 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

*Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,50 mg di fenilalanina.

Silapo 20 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 0,5 mL di soluzione iniettabile contiene 20 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 40 000 UI di epoetina zeta per mL.

*Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,25 mg di fenilalanina.

Silapo 30 000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 0,75 mL di soluzione iniettabile contiene 30 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 40 000 UI di epoetina zeta per mL.

*Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,38 mg di fenilalanina.

Silapo 40 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita con 1 mL di soluzione iniettabile contiene 40 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta\* (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 40 000 UI di epoetina zeta per mL.

*Eccipiente con effetti noti*

Ogni siringa preriempita contiene 0,50 mg di fenilalanina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

\*Prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in linee cellulari ovariche di criceto cinese (CHO).

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (iniezione).  
Soluzione limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Silapo è indicato per il trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC):

- in pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra 1 e 18 anni in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.4).
- in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi per il trattamento dell'anemia grave di origine renale, accompagnata da sintomi clinici (vedere paragrafo 4.4).

Silapo è indicato per il trattamento dell'anemia e la riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di emotrasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia).

Silapo è indicato per aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti adulti che rientrano in un programma di predonazione. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (intervallo di concentrazione di emoglobina [Hb] compreso tra 10 e 13 g/dL [tra 6,2 e 8,1 mmol/L], senza carenza di ferro) se le procedure di emoconservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore previsto richiede un notevole volume di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, o 5 o più unità per gli uomini).

Silapo è indicato per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti, non sideropenici ritenuti ad alto rischio di complicanze da trasfusione, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore. L'uso deve essere limitato ai pazienti con anemia moderata (intervallo di concentrazione di emoglobina compresa tra 10 e 13 g/dL o tra 6,2 e 8,1 mmol/L) che non rientrano in un programma di predonazione autologa e per i quali si preveda una moderata perdita ematica (da 900 a 1 800 mL).

Silapo è indicato per il trattamento dell'anemia sintomatica (concentrazione di emoglobina  $\leq 10$  g/dL), in adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) primarie a rischio basso o intermedio-1 e con bassa eritropoietina sierica ( $< 200$  mU/mL).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Silapo deve essere avviata con la supervisione di personale medico esperto nella gestione di pazienti con le indicazioni sopra descritte.

#### Posologia

Prima di iniziare la terapia con Silapo e nel momento in cui si decide di aumentare la dose, devono essere valutate e trattate tutte le altre cause di anemia (carenza di ferro, folati o vitamina B<sub>12</sub>, intossicazione da alluminio, infezioni o infiammazioni, perdite ematiche, emolisi e fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine). Al fine di garantire una risposta ottimale a Silapo, devono essere garantite adeguate riserve di ferro e, se necessario, deve essere somministrata l'integrazione di ferro (vedere paragrafo 4.4).

#### ***Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica***

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e delle comorbilità in atto; è necessario che il decorso clinico e le condizioni del singolo paziente siano valutati dal medico.

La concentrazione di emoglobina raccomandata è compresa nell'intervallo 10-12g/dL (6,2-7,5 mmol/L). Silapo deve essere somministrato in modo tale da ottenere valori emoglobinici non superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deve essere evitato un incremento di emoglobina superiore a 2 g/dL

(1,25 mmol/L) nell'arco di quattro settimane. In caso accadesse, deve essere effettuata una appropriata modifica della dose.

A causa della variabilità intra-paziente, occasionalmente, in un individuo si possono osservare valori di emoglobina superiori e inferiori all'intervallo di concentrazione di emoglobina auspicato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso la modifica della dose, in riferimento ad un intervallo di concentrazione di emoglobina tra 10 g/dL (6,2 mmol/L) e 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Si deve evitare un livello prolungato di emoglobina superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Se l'emoglobina aumenta di oltre 2 g/dL (1,25 mmol/L) al mese oppure se l'emoglobina mostra un livello prolungato superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L), bisognerà ridurre la dose di Retracrit del 25%. Se l'emoglobina supera 13 g/dL (8,1 mmol/L), sospendere la terapia fino a quando non scende al di sotto di 12 g/dL (7,5 mmol/L), quindi riprendere la terapia con Silapo a una dose inferiore del 25% rispetto alla dose precedente.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la dose efficace più bassa autorizzata di Silapo per controllare adeguatamente l'anemia e i sintomi dell'anemia mantenendo una concentrazione di emoglobina inferiore o uguale a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, si deve usare cautela con l'incremento delle dosi dell'agente stimolante l'eritropoiesi (ESA). Nei pazienti con una scarsa risposta emoglobinica agli ESA devono essere prese in considerazione spiegazioni alternative per tale scarsa risposta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Il trattamento con Silapo è diviso in due fasi: fase di correzione e fase di mantenimento.

#### ***Pazienti adulti in emodialisi***

In pazienti in emodialisi per i quali l'accesso endovenoso è prontamente disponibile, è preferibile la somministrazione per via endovenosa.

#### ***Fase di correzione***

La dose iniziale è di 50 UI/kg, 3 volte alla settimana.

Se necessario, aumentare o ridurre la dose di 25 UI/kg (3 volte alla settimana) fino a raggiungere l'intervallo di concentrazione di emoglobina desiderato, compreso tra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L) (questo deve avvenire gradualmente, ad intervalli di almeno quattro settimane).

#### ***Fase di mantenimento***

La dose settimanale totale raccomandata è compresa nell'intervallo 75 UI/kg e 300 UI/kg.

Deve essere effettuata una appropriata modifica della dose finalizzata al mantenimento dei valori di emoglobina entro l'intervallo di concentrazione desiderato compreso tra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2 e 7,5 mmol/L).

I pazienti con un livello iniziale di emoglobina molto basso (< 6 g/dL o < 3,75 mmol/L) possono richiedere dosi di mantenimento più elevate rispetto a pazienti che presentano inizialmente un'anemia meno grave (> 8 g/dL o > 5 mmol/L).

#### ***Pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi***

Silapo può essere somministrato per via sottocutanea, laddove l'accesso endovenoso non fosse prontamente disponibile.

#### ***Fase di correzione***

Una dose iniziale di 50 UI/kg, 3 volte alla settimana, seguita, se necessario, da un aumento della dose con incrementi di 25 UI/kg (3 volte alla settimana), fino al raggiungimento del valore desiderato (l'aumento deve avvenire gradualmente, a intervalli di almeno quattro settimane).

### Fase di mantenimento

Durante la fase di mantenimento, Silapo può essere somministrato 3 volte alla settimana e, in caso di somministrazione sottocutanea, una volta alla settimana o una volta ogni due settimane.

Al fine di mantenere i valori di emoglobina al livello desiderato: emoglobina tra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2 e 7,5 mmol/L), deve essere effettuata una appropriata modifica della dose e degli intervalli di dosaggio. L'estensione dell'intervallo di somministrazione può richiedere un aumento della dose.

La dose massima non deve superare 150 UI/kg 3 volte la settimana, 240 UI/Kg (fino ad un massimo di 20 000 UI) una volta la settimana o 480 UI/Kg (fino ad un massimo di 40 000 UI) una volta ogni 2 settimane.

### **Pazienti adulti in dialisi peritoneale**

Silapo può essere somministrato per via sottocutanea, laddove l'accesso endovenoso non fosse prontamente disponibile.

### Fase di correzione

La dose iniziale è di 50 UI/kg, 2 volte alla settimana.

### Fase di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata è compresa nell'intervallo 25 UI/kg-50 UI/kg, 2 volte alla settimana, ripartite in 2 iniezioni uguali.

Al fine di mantenere i valori di emoglobina al livello desiderato tra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2 e 7,5 mmol/L), deve essere effettuata una appropriata modifica della dose.

### **Trattamento di pazienti adulti con anemia indotta dalla chemioterapia**

I sintomi e le conseguenze dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e della gravità complessiva della malattia; è necessaria una valutazione da parte del medico del decorso clinico e delle condizioni di ogni singolo paziente.

Silapo deve essere somministrato a pazienti con anemia (ad es., concentrazione di emoglobina  $\leq 10$  g/dL [6,2 mmol/L]).

La dose iniziale è di 150 UI/kg per via sottocutanea, 3 volte alla settimana.

In alternativa, Silapo può essere somministrato per via sottocutanea alla dose iniziale di 450 UI/kg una volta alla settimana.

Al fine di mantenere i valori di emoglobina entro l'intervallo di concentrazione desiderato, compreso tra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2 e 7,5 mmol/L), deve essere effettuata una appropriata modifica della dose.

In considerazione della variabilità intra-paziente, in un individuo possono essere occasionalmente rilevate singole concentrazioni di emoglobina superiori e inferiori all'intervallo di concentrazione di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita attraverso modifiche della dose, nel rispetto dell'intervallo di concentrazione di emoglobina desiderato compreso tra 10 g/dL (6,2 mmol/L) e 12 g/dL (7,5 mmol/L). Si deve evitare una concentrazione prolungata di emoglobina superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L); nel caso in cui le concentrazioni di emoglobina superino 12 g/dL (7,5 mmol/L), le indicazioni per una appropriata modifica della dose sono riportate di seguito.

- Se dopo 4 settimane di trattamento la concentrazione di emoglobina è aumentata di almeno 1 g/dL (0,62 mmol/L) o la conta reticolocitaria è aumentata di  $\geq 40\ 000$  cellule/ $\mu$ L rispetto ai valori basali, la dose deve rimanere di 150 UI/kg 3 volte alla settimana o 450 UI/kg una volta alla settimana.
- Se l'aumento della concentrazione di emoglobina è  $< 1$  g/dL ( $< 0,62$  mmol/L) e la conta reticolocitaria è aumentata di  $< 40\ 000$  cellule/ $\mu$ L rispetto ai valori basali, la dose va aumentata a 300 UI/kg 3 volte alla settimana. Se dopo altre 4 settimane di terapia a 300 UI/kg 3 volte alla settimana la concentrazione di emoglobina è aumentata di  $\geq 1$  g/dL ( $\geq 0,62$  mmol/L) o la conta

reticolocitaria è aumentata di  $\geq 40\ 000$  cellule/ $\mu\text{L}$ , la dose deve rimanere di 300 UI/kg 3 volte alla settimana.

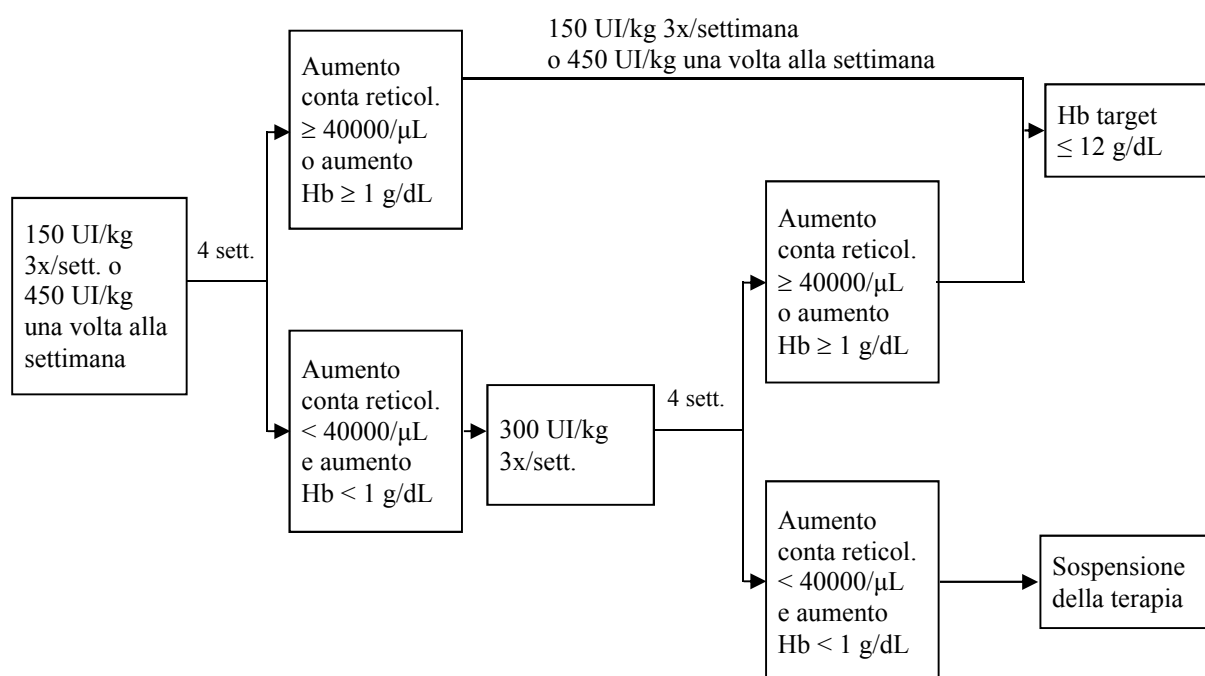
- Se l'aumento della concentrazione di emoglobina è  $< 1$  g/dL ( $< 0,62$  mmol/L) e la conta reticolocitaria è aumentata di  $< 40\ 000$  cellule/ $\mu\text{L}$  rispetto ai valori basali, è improbabile che si verifichi una risposta e il trattamento deve essere sospeso.

### Modifiche della dose al fine di mantenere le concentrazioni di emoglobina tra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2 e 7,5 mmol/L)

Se la concentrazione di emoglobina aumenta di oltre 2 g/dL (1,25 mmol/L) al mese, o se la concentrazione di emoglobina supera 12 g/dL (7,5 mmol/L), bisogna ridurre la dose di Silapo di circa il 25-50%.

Se la concentrazione di emoglobina supera 13 g/dL (8,1 mmol/L), sospendere la terapia fino a quando non scende al di sotto di 12 g/dL (7,5 mmol/L), quindi riprendere la terapia con Silapo a una dose inferiore del 25% rispetto alla dose precedente.

Il regime posologico raccomandato è riportato nello schema seguente\*:



\* 1 g/dL = 0,62 mmol/L; 12 g/dL = 7,5 mmol/L  
sett. = settimana

Per fornire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia, i pazienti devono essere attentamente monitorati per garantire che venga utilizzata la dose più bassa autorizzata di ESA.

La terapia con Silapo deve essere proseguita per un altro mese dopo il termine della chemioterapia.

### ***Trattamento di pazienti adulti candidati a interventi chirurgici che rientrano in un programma di predonazione autologa***

I pazienti lievemente anemici (ematocrito dal 33 al 39%) che richiedono un predeposito di  $\geq 4$  unità di sangue devono essere trattati con 600 UI/kg di Silapo, per via endovenosa, 2 volte alla settimana, nelle 3 settimane che precedono l'intervento chirurgico. Silapo deve essere somministrato dopo il completamento della procedura di donazione del sangue.

### ***Trattamento di pazienti adulti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore***

La dose raccomandata è Silapo 600 UI/kg, somministrata per via sottocutanea, ogni settimana per tre settimane (giorni 21, 14 e 7) prima dell'intervento e il giorno dell'intervento.

Nei casi in cui, da un punto di vista medico, vi sia la necessità di ridurre il tempo prima dell'intervento a meno di tre settimane, Silapo 300 UI/kg deve essere somministrato per via sottocutanea giornalmente per 10 giorni consecutivi prima dell'intervento, il giorno dell'intervento e nei quattro giorni immediatamente successivi.

Se durante il periodo preoperatorio, il livello di emoglobina raggiunge o supera i 15 g/dL (9,38 mmol/L), la somministrazione di Silapo deve essere interrotta e non devono essere somministrate ulteriori dosi.

#### ***Trattamento di pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1***

Silapo deve essere somministrato a pazienti con anemia sintomatica (ad es. concentrazione di emoglobina  $\leq 10$  g/dL (6,2 mmol/L)).

La dose iniziale raccomandata è Silapo 450 UI/kg (la dose totale massima è di 40 000 UI) somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana, con un intervallo fra le dosi non inferiore a 5 giorni.

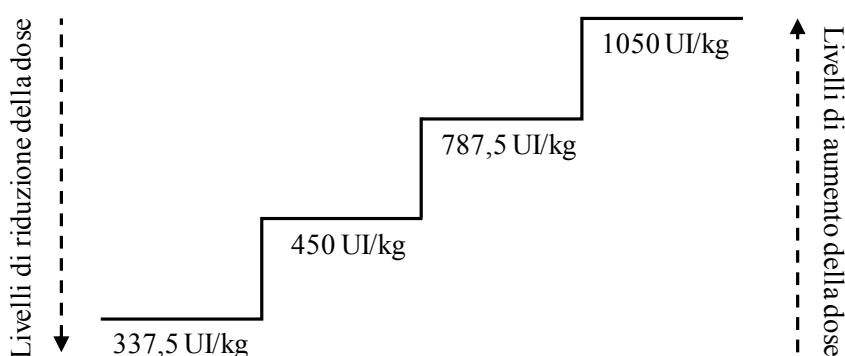
Devono essere apportati adeguati aggiustamenti del dosaggio al fine di mantenere le concentrazioni di emoglobina entro il target range di 10 g/dL e di 12 g/dL (da 6,2 a 7,5 mmol/L). Si raccomanda di valutare la risposta eritroide iniziale a distanza di 8 - 12 settimane dall'inizio del trattamento. Gli aumenti e le riduzioni del dosaggio devono essere fatti gradualmente, volta per volta (attenersi allo schema seguente). Devono essere evitate concentrazioni di emoglobina superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

#### Aumento della dose

La dose non deve essere aumentata oltre il massimo di 1 050 UI/kg (dose totale di 80 000 UI) a settimana. Se il paziente non risponde più oppure la concentrazione di emoglobina diminuisce di  $\geq 1$  g/dL in seguito alla riduzione della dose, la dose deve essere aumentata di un livello. Devono intercorrere minimo 4 settimane tra gli aumenti della dose.

#### Mantenimento e riduzione della dose

Quando la concentrazione di emoglobina supera 12 g/dL (7,5 mmol/L), Silapo deve essere sospesa. Quando il livello di emoglobina è  $< 11$  g/dL, è possibile riprendere la somministrazione allo stesso dosaggio o a un dosaggio inferiore a discrezione del medico. Qualora si verificasse un aumento rapido dell'emoglobina ( $> 2$  g/dL nel corso di 4 settimane), va presa in considerazione la riduzione del dosaggio di un livello.



I sintomi e le complicanze dell'anemia possono variare in base all'età, al sesso e alle concomitanti comorbidità; è necessaria la valutazione da parte del medico del decorso clinico e della condizione del singolo paziente.



## Popolazione pediatrica

### **Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi**

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e delle concomitanti comorbidità; è necessaria la valutazione da parte del medico del decorso clinico e della condizione del singolo paziente.

Nei pazienti pediatrici, la concentrazione di emoglobina raccomandata è compresa nell'intervallo 9,5 g/dL e 11 g/dL (5,9 e 6,8 mmol/L). Silapo deve essere somministrato in modo tale da aumentare l'emoglobina a un livello non superiore a 11 g/dL (6,8 mmol/L). Si deve evitare un incremento dell'emoglobina maggiore di 2 g/dL (1,25 mmol/L) nell'arco di quattro settimane. Se ciò si verificasse, si dovrà procedere ad una appropriata modifica della dose, come indicato.

I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che venga utilizzata la più bassa dose autorizzata di Silapo, per controllare adeguatamente l'anemia e i sintomi dell'anemia.

Il trattamento con Silapo è diviso in due fasi: fase di correzione e fase di mantenimento.

Nei pazienti pediatrici in emodialisi, per i quali l'accesso endovenoso è prontamente disponibile, è preferibile la somministrazione per via endovenosa.

#### Fase di correzione

La dose iniziale è 50 UI/kg per via endovenosa, 3 volte alla settimana.

Se necessario, aumentare o ridurre la dose di 25 UI/kg (3 volte alla settimana), fino a raggiungere la concentrazione di emoglobina desiderata nell'intervallo 9,5 g/dL e 11 g/dL (5,9 e 6,8 mmol/L) (questo deve avvenire gradualmente, ad intervalli di almeno quattro settimane).

#### Fase di mantenimento

Deve essere effettuata una appropriata modifica della dose al fine di mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di concentrazione desiderato compreso tra 9,5 g/dL e 11 g/dL (5,9 e 6,8 mmol/L).

Generalmente, i bambini di peso inferiore a 30 kg richiedono dosi di mantenimento superiori rispetto ai bambini di peso superiore a 30 kg e agli adulti. In studi clinici, dopo 6 mesi di trattamento sono state osservate le seguenti dosi di mantenimento.

	Dose (UI/kg somministrati 3 volte alla settimana)	
Peso (kg)	Mediana	Dose abituale di mantenimento
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

I pazienti pediatrici con un livello iniziale di emoglobina molto basso (< 6,8 g/dL o < 4,25 mmol/L) possono richiedere dosi di mantenimento più elevate rispetto a pazienti che presentano un livello iniziale di emoglobina più elevato (> 6,8 g/dL o > 4,25 mmol/L).

### **Anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica prima dell'inizio della dialisi o sottoposti a dialisi peritoneale**

La sicurezza e l'efficacia di Silapo non sono state stabilite in pazienti con insufficienza renale cronica con anemia prima dell'inizio della dialisi o sottoposti a dialisi peritoneale. In tali popolazioni, i dati al momento disponibili per l'uso sottocutaneo di epoetina alfa sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### **Trattamento di pazienti pediatrici con anemia indotta dalla chemioterapia**

Nei pazienti pediatrici sottoposti a chemioterapia, la sicurezza e l'efficacia di Silapo, non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

***Trattamento di pazienti chirurgici pediatrici che rientrano in un programma di predonazione autologa***

Nei soggetti pediatrici, la sicurezza e l'efficacia di Silapo, non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

***Trattamento di pazienti pediatrici con intervento elettivo programmato di chirurgia ortopedica maggiore***

Nei soggetti pediatrici, la sicurezza e l'efficacia di Silapo, non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Prima di manipolare o somministrare il medicinale, dovranno essere prese opportune precauzioni.

Prima dell'utilizzo, lasciare la siringa di Silapo a riposo fino a quando non raggiunge la temperatura ambiente. Di solito occorrono tra i 15 e i 30 minuti.

***Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica***

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, è preferibile la somministrazione di Silapo per via endovenosa, qualora sia regolarmente disponibile l'accesso endovenoso (pazienti emodializzati).

Qualora l'accesso endovenoso non sia prontamente disponibile (pazienti non ancora dializzati e pazienti sottoposti a dialisi peritoneale), Silapo può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

***Trattamento di pazienti adulti con anemia indotta dalla chemioterapia***

Silapo deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

***Trattamento di pazienti chirurgici adulti che rientrano in un programma di predonazione autologa***

Silapo deve essere somministrato per via endovenosa.

***Trattamento di pazienti adulti con un intervento elettivo programmato di chirurgia ortopedica maggiore***

Silapo deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

***Trattamento di pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1***

Silapo deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

***Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica in emodialisi***

Nei pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica, qualora sia regolarmente disponibile l'accesso endovenoso (pazienti emodializzati), è preferibile la somministrazione di Silapo per via endovenosa.

***Somministrazione per via endovenosa***

La somministrazione deve avvenire in almeno uno-cinque minuti, a seconda della dose totale. Nei pazienti emodializzati l'iniezione in bolo può essere somministrata, durante la seduta di dialisi, attraverso un idoneo accesso venoso nella linea di dialisi. In alternativa, l'iniezione può essere somministrata al termine della seduta di dialisi attraverso l'accesso alla fistola, seguita da 10 mL di soluzione salina isotonica per sciacquare le vie di accesso e assicurare una soddisfacente immissione del prodotto nel circolo ematico (vedere Posologia, **Pazienti adulti emodializzati**).

Nei pazienti che reagiscono al trattamento con sintomi simil-influenzali, è preferibile optare per una somministrazione più lenta (vedere paragrafo 4.8).

Non somministrare Silapo attraverso infusione endovenosa o in associazione con altri medicinali in soluzione (fare riferimento al paragrafo 6.6 per ulteriori informazioni).

### ***Somministrazione per via sottocutanea***

In generale, non si deve superare il volume massimo di 1 mL per singola sede d'iniezione. In caso di volumi superiori è necessario scegliere più sedi d'iniezione.

Le iniezioni vanno praticate negli arti o nella parete addominale anteriore.

Nei casi in cui il medico stabilisca che il paziente o la persona che lo assiste siano in grado di somministrare autonomamente Silapo per via sottocutanea, in modo sicuro ed appropriato, sarà necessario fornire istruzioni per una corretta dose e somministrazione.

Come per qualsiasi altro prodotto iniettabile, controllare che non siano visibili particelle nella soluzione o che non presenti alcun cambiamento di colore.

Le "Istruzioni su come praticarsi da soli un'iniezione di Silapo" si trovano in paragrafo 3 al foglio illustrativo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

I pazienti con aplasia specifica delle serie rossa (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) in seguito a trattamento con eritropoietina non devono essere sottoposti a terapia con Silapo né con altri tipi di eritropoietina (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione non controllata.

Nei pazienti che assumono Silapo, devono essere rispettate tutte le controindicazioni associate ai programmi di predonazione del sangue autologo.

L'uso di Silapo in pazienti con un intervento elettivo programmato di chirurgia ortopedica maggiore e che non rientrano in un programma di predonazione del sangue autologo è controindicato con gravi patologie vascolari coronariche, arteriose periferiche, carotidee o cerebrali, compresi i pazienti con infarto del miocardio recente o accidente cerebrovascolare.

Pazienti chirurgici che per qualunque motivo non possano ricevere un'adeguata profilassi antitrombotica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### ***Informazioni di carattere generale***

In tutti i pazienti che ricevono Silapo, la pressione deve essere attentamente monitorata e controllata secondo necessità. Silapo deve essere usata con cautela in presenza di ipertensione non trattata, trattata in misura inadeguata o scarsamente controllabile. Potrebbe essere necessario instaurare o rafforzare un trattamento anti-ipertensivo. Nel caso in cui la pressione non possa essere controllata, il trattamento con Silapo deve essere sospeso.

Anche in pazienti con pressione arteriosa precedentemente normale o bassa, durante il trattamento con epoetina alfa, si sono verificate crisi ipertensive con encefalopatia e convulsioni, con necessità di intervento medico immediato e trattamento intensivo. Occorre prestare particolare attenzione a cefalee acute improvvise di tipo emicranico-simile, che possono rappresentare un segnale di avvertimento (vedere paragrafo 4.8).

Silapo va usata con cautela in pazienti con epilessia, anamnesi di convulsioni o condizioni mediche correlate a una predisposizione ad attività convulsiva, quali infezioni del sistema nervoso centrale e metastasi cerebrali.

Nei pazienti con insufficienza epatica cronica Sialpo deve essere usata con cautela. In pazienti con disfunzione epatica, la sicurezza di epoetina zeta non è stata stabilita.

In pazienti trattati con ESA, si è osservato un aumento dell'incidenza di eventi trombotici vascolari (TVE) (vedere paragrafo 4.8). Questi includono trombosi venosa e arteriosa ed embolia (compresi alcuni con esiti fatali), quali trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi retinica e infarto del miocardio. Inoltre, sono stati osservati accidenti cerebrovascolari (inclusi infarto cerebrale, emorragia cerebrale e attacchi ischemici transitori).

Il rischio riferito di questi TVE deve essere attentamente valutato rispetto ai benefici che derivano dal trattamento con Silapo, in particolare nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per TVE, inclusi obesità e anamnesi di TVE (ad es., trombosi venosa profonda, embolia polmonare e accidente vascolare cerebrale).

In tutti i pazienti, i livelli di emoglobina devono essere attentamente monitorati a causa di un potenziale aumentato rischio di eventi tromboembolici ed esiti fatali, quando i pazienti sono in trattamento a livelli di emoglobina superiori all'intervallo di concentrazione indicata per l'uso del medicinale.

Durante il trattamento con Silapo si potrebbe verificare un moderato aumento dose-dipendente della conta piastrinica all'interno dell'intervallo di normalità. Questo fenomeno regredisce con il proseguimento della terapia. Inoltre, è stata osservata trombocitemia al di sopra dell'intervallo considerato normale. Si raccomanda di controllare regolarmente la conta piastrinica durante le prime 8 settimane di terapia.

Tutte le altre cause di anemia (carenza di ferro, folati o vitamina B<sub>12</sub>, intossicazione da alluminio, infezioni o infiammazioni, perdite ematiche, emolisi e fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine) devono essere valutate e trattate prima di iniziare il trattamento con Silapo e quando si decide di aumentare la dose. Nella maggior parte dei casi, i valori di ferritina sierica diminuiscono contemporaneamente all'aumento dei valori di ematocrito. Al fine di assicurare una risposta ottimale a Silapo devono essere garantite adeguate riserve di ferro e, se necessario, somministrate integrazioni di ferro (vedere paragrafo 4.2):

- Nei pazienti con insufficienza renale cronica, se i livelli di ferritina sierica sono inferiori a 100 ng/mL, si raccomanda integrazione di ferro (ferro elementare da 200 a 300 mg/die per via orale, per gli adulti, e da 100 a 200 mg/die per via orale nei pazienti pediatrici).
- Nei pazienti oncologici, se i valori di saturazione della transferrina sono inferiori al 20%, si raccomanda un'integrazione di ferro (ferro elementare da 200 a 300 mg/die per via orale).
- Per i pazienti che rientrano in un programma di predonazione autologa, l'integrazione di ferro (ferro elementare 200 mg/die per via orale) deve essere somministrata diverse settimane prima di iniziare le donazioni autologhe, in modo da ottenere alte riserve di ferro prima di iniziare la terapia con Silapo e durante tutto il ciclo di trattamento con Silapo.
- Per i pazienti in attesa di un intervento elettivo programmato di chirurgia ortopedica maggiore, l'integrazione di ferro (ferro elementare 200 mg/die per via orale) deve essere somministrata durante tutto il ciclo di trattamento con Silapo. Se possibile, l'integrazione di ferro deve essere iniziata prima di iniziare la terapia con Silapo, in modo da ottenere adeguate riserve di ferro.

Nei pazienti trattati con epoetina alfa, in rarissimi casi, sono stati osservati sviluppo o esacerbazione della porfiria. Silapo deve essere usata con cautela nei pazienti con porfiria.

In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita. Sono stati osservati casi più severi con epoetine a lunga durata d'azione.

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e si deve attuare un attento monitoraggio al fine di evidenziare potenziali reazioni cutanee. Se si

manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, la somministrazione di Silapo deve essere immediatamente interrotta e si dovrà prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Se il paziente, a causa dell'uso di Silapo, ha sviluppato una reazione cutanea severa come SJS o TEN, il trattamento con Silapo, per quel paziente, non dovrà più essere ripreso.

Al fine di migliorare la tracciabilità degli ESA, nella cartella clinica del paziente devono essere chiaramente registrati (o indicati) la denominazione commerciale e il numero di lotto dell'ESA che è stato somministrato.

Il cambio di terapia da un ESA ad un altro deve essere effettuato solo sotto adeguata supervisione.

#### Aplasia Specifica della Serie Rossa (Pure Red Cell Aplasia, PRCA)

È stata osservata aplasia specifica della serie rossa (PRCA), mediata da anticorpi dopo mesi o anni di trattamento con epoetine. Sono stati osservati casi anche in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, quando somministrati in associazione con ESA. Silapo non è approvata per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Nei pazienti che sviluppano un'improvvisa perdita di efficacia, definita da una diminuzione di emoglobina (1-2 g/dL al mese), con maggiore bisogno di trasfusioni, deve essere eseguita una conta reticolocitaria e devono essere investigate le cause tipiche della mancata risposta al trattamento (ad es., carenza di ferro, folati o vitamina B<sub>12</sub>, intossicazione da alluminio, infezioni o infiammazioni, perdite ematiche, emolisi e fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine).

Una paradossale diminuzione dell'emoglobina, con sviluppo di grave anemia associata a una bassa conta reticolocitaria, deve indurre a interrompere il trattamento con Silapo ed eseguire il test degli anticorpi anti-eritropoietina. Deve essere presa in considerazione anche l'eventualità di eseguire un esame del midollo osseo per una diagnosi di PRCA.

Non deve essere iniziato alcun trattamento con altri ESA poiché esiste il rischio di reazione crociata.

#### Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

In pazienti con insufficienza renale cronica, trattati con Silapo, devono essere misurati regolarmente i livelli di emoglobina fino al raggiungimento di un livello stabile e, successivamente, misurati periodicamente.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, per ridurre al minimo il rischio di un aggravamento dell'ipertensione, l'aumento di emoglobina deve essere all'incirca di 1 g/dL (0,62 mmol/L) al mese e non deve superare i 2 g/dL (1,25 mmol/L) al mese.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione emoglobinica di mantenimento non deve superare il limite superiore dell'intervallo di concentrazione emoglobinica, come raccomandato al paragrafo 4.2. In studi clinici, in caso di somministrazione di ESA per ottenere un livello di concentrazione di emoglobina superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L), è stato osservato un aumento del rischio di decesso ed eventi cardiovascolari gravi.

Studi clinici controllati non hanno evidenziato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, una volta che la concentrazione emoglobinica abbia superato i livelli necessari per controllare i sintomi dell'anemia ed evitare le trasfusioni di sangue.

In pazienti con insufficienza renale cronica, si deve usare cautela nell'incremento delle dosi di Silapo, poiché dosi elevate cumulative di epoetina possono essere associate ad un aumentato rischio di mortalità e di gravi eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Nei pazienti con una scarsa risposta emoglobinica alle epoetine, devono essere prese in considerazione spiegazioni alternative per tale scarsa risposta (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

I pazienti con insufficienza renale cronica, trattati con Silapo per via sottocutanea, devono essere monitorati periodicamente per verificare la perdita di efficacia, definita come mancata o ridotta risposta al trattamento con Silapo, in pazienti che prima rispondevano a tale terapia. Ciò è caratterizzato da un considerevole calo dell'emoglobina, a fronte di un aumento della dose di Silapo (vedere paragrafo 4.8).

Alcuni pazienti trattati con Silapo, ad intervalli di somministrazione più estesi (maggiori di una volta alla settimana), possono non mantenere adeguati livelli di emoglobina (vedere paragrafo 5.1) e possono richiedere un aumento della dose di Silapo. I livelli di emoglobina devono essere monitorati regolarmente.

Si sono verificate trombosi dello "shunt" in pazienti emodializzati, in particolare in pazienti con tendenza all'ipotensione o con complicazioni a carico delle fistole arterovenose (ad es., stenosi, aneurismi ecc.). In questi pazienti si raccomanda un controllo preventivo della trombosi dello "shunt" e una profilassi antitrombotica, ad esempio, con acido acetilsalicilico.

In casi isolati è stata osservata iperkaliemia, sebbene non sia stata stabilita la correlazione con il trattamento. Nei pazienti con insufficienza renale cronica devono essere monitorati gli elettroliti sierici. Qualora si osservi un livello elevato o in aumento di potassio sierico, oltre all'appropriato trattamento dell'iperkaliemia, va considerata la sospensione della somministrazione di Silapo fino a normalizzazione del livello di potassio sierico.

Durante l'emodialisi, nel corso della terapia con Silapo, è spesso richiesto un aumento della dose di eparina a causa di un incremento del valore di ematocrito. È possibile che si verifichi un'occlusione del sistema dialitico se l'eparinizzazione non è ottimale.

Sulla base delle informazioni finora disponibili, la correzione dell'anemia con Silapo, in pazienti adulti con insufficienza renale, non ancora sottoposti a dialisi, non accelera la progressione dell'insufficienza renale.

#### Trattamento di pazienti con anemia indotta dalla chemioterapia

Nei pazienti oncologici trattati con Silapo, devono essere misurati regolarmente i livelli di emoglobina fino al raggiungimento di un livello stabile, e successivamente, misurati periodicamente.

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, esiste la preoccupazione che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori.

Il ruolo degli ESA sulla progressione tumorale o sulla riduzione della sopravvivenza libera da progressione, non può essere escluso. In studi clinici controllati, l'uso di epoetina alfa e di altri ESA è stato associato ad una riduzione del controllo locoregionale del tumore o a una riduzione della sopravvivenza complessiva:

- in pazienti con cancro avanzato del distretto testa-collo, trattati con radioterapia, un ridotto controllo locoregionale, se somministrati per ottenere un livello di concentrazione di emoglobina superiore a 14 g/dL (8,7 mmol/L);
- in pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate con chemioterapia, una ridotta sopravvivenza complessiva e aumento dei decessi attribuiti alla progressione della malattia, a 4 mesi, se somministrati per ottenere un intervallo di concentrazione di emoglobina compreso tra 12 e 14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L);
- in pazienti con neoplasie maligne attive, non trattati con chemioterapia né con radioterapia, un aumento del rischio di decesso, se somministrati per ottenere un livello di concentrazione di emoglobina di 12 g/dL (7,5 mmol/L). L'uso di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti;
- in pazienti con carcinoma mammario metastatico in chemioterapia, è stato osservato un aumento del 9% del rischio di PD o decesso nel gruppo epoetina alfa più SOC, in seguito a un'analisi primaria e un aumento del 15% del rischio che non è possibile escludere

statisticamente, se somministrati per ottenere un intervallo di concentrazione di emoglobina compreso tra 10 e 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

Sulla base di quanto riportato sopra, nei pazienti affetti da neoplasia, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia. La decisione di somministrare eritropoietina ricombinante deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, l'intervallo di 2-3 settimane che intercorre fra la somministrazione di ESA e la comparsa di eritrociti indotti dall'eritropoietina va preso in considerazione al momento di valutare l'appropriatezza della terapia con Silapo (pazienti a rischio di trasfusione).

#### Pazienti chirurgici inseriti in programmi di predonazione autologa

Devono essere osservate tutte le avvertenze e le precauzioni particolari associate ai programmi di predonazione autologa, in particolar modo ripristinando come da routine il volume di sangue prelevato.

#### Pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

Nel perioperatorio devono sempre essere seguite le buone pratiche di gestione del sangue.

I pazienti con un intervento elettivo programmato di chirurgia ortopedica maggiore, devono ricevere un'adeguata profilassi antitrombotica, in quanto, nei pazienti chirurgici, possono verificarsi eventi trombotici e vascolari, specialmente nei pazienti con patologia cardiovascolare di base. Inoltre, deve essere prestata particolare cautela nei pazienti predisposti a sviluppare una trombosi venosa profonda (DVT). Inoltre, nei pazienti con emoglobina al basale > 13 g/dL (> 8,1 mmol/L), non può essere esclusa la possibilità che il trattamento con Silapo possa essere associato ad un rischio aumentato di eventi trombotici /vascolari post-operatori. Pertanto, Silapo non deve essere impiegata nei pazienti con emoglobina al basale > 13 g/dL (> 8,1 mmol/L).

Questo medicinale contiene fino a 0,5 mg di fenilalanina per dose. Fenilalanina può esserle dannosa per i pazienti con fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non esistono evidenze che indichino che il trattamento con eritropoietina alteri il metabolismo di altri prodotti medicinali.

I medicinali che riducono l'eritropoiesi possono ridurre la risposta a Silapo.

Dal momento che la ciclosporina si lega agli eritrociti, esiste la possibilità di interazione farmacologiche. Qualora Silapo venga somministrata in concomitanza con la ciclosporina, i livelli ematici di ciclosporina devono essere monitorati e la dose di questo medicinale deve essere corretta in base all'aumento del valore di ematocrito.

Non esistono evidenze che indichino un'interazione tra epoetina zeta e G-CSF o GM-CSF relativamente alla differenziazione o proliferazione ematologica in campioni biotici tumorali *in vitro*.

In pazienti adulti di sesso femminile con carcinoma mammario metastatico, la co-somministrazione sottocutanea di 40 000 UI/mL di epoetina alfa con trastuzumab 6 mg/kg non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di trastuzumab.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di epoetina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi su animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, Silapo deve essere usata in gravidanza solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per il feto. Nelle pazienti chirurgiche in gravidanza inserite in un programma di predonazione autologa, l'uso di Silapo non è raccomandato.

##### Allattamento

Non è noto se l'epoetina zeta esogena sia escreta nel latte materno. Silapo deve essere usata con cautela nelle donne che allattano. Tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna, deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Silapo.

Nelle pazienti chirurgiche in allattamento, inserite in un programma di predonazione autologa, l'uso di Silapo non è raccomandato.

##### Fertilità

Non esistono studi che abbiano valutato l'effetto potenziale di Silapo sulla fertilità maschile o femminile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Durante il trattamento con epoetina alfa, la più frequente reazione avversa da farmaco è l'incremento dose-dipendente della pressione arteriosa o il peggioramento dell'ipertensione preesistente. La pressione arteriosa deve essere monitorata, in particolare all'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici con epoetina alfa, le reazioni avverse al farmaco manifestatesi più di frequente sono diarrea, nausea, vomito, piressia e cefalea. Possono verificarsi sintomi simil-influenzali, in modo particolare all'inizio del trattamento.

la congestione del tratto respiratorio, che include eventi di congestione del tratto respiratorio superiore, congestione nasale e rino-faringite, è stata segnalata negli studi clinici con estensione dell'intervallo della dose nei pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi.

Nei pazienti trattati con ESA è stato osservato un aumento dell'incidenza di eventi trombotici vascolari (TVE) (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

Di un totale di 3 417 pazienti in 25 studi clinici, randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo o con lo standard di cura, il profilo generale di sicurezza di epoetina alfa è stato valutato in 2 094 pazienti anemici. In 4 studi sull'insufficienza renale cronica, sono stati inclusi 228 pazienti ICR trattati con epoetina alfa (2 studi in pre-dialisi [N=131 pazienti ICR esposti] e 2 in dialisi [N=97 pazienti ICR esposti]); 1 404 pazienti oncologici esposti in 16 studi sull'anemia causata dalla chemioterapia; 147 pazienti esposti in 2 studi per la pre-donazione di sangue autologo; 213 pazienti esposti in 1 studio nel periodo perioperatorio e 102 pazienti esposti in 2 studi per MDS. Le reazioni avverse al farmaco



segnalate per  $\geq 1\%$  dei pazienti trattati con epoetina alfa in questi studi clinici sono mostrate nella tabella seguente.

Stima della frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (CSO)</b>	<b>Reazioni avverse (livello di termine preferito)</b>	<b>Frequenza</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Aplasia pura delle cellule della serie rossa <sup>3</sup> , Trombocitopenia	Raro
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Iperkaliemia <sup>1</sup>	Non comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Ipersensibilità <sup>3</sup>	Non comune
	Reazione anafilattica <sup>3</sup>	Raro
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Comune
	Convulsioni	Non comune
<i>Patologie vascolari</i>	Iperensione, Trombosi venose e arteriose <sup>2</sup>	Comune
	Crisi ipertensive <sup>3</sup>	Non nota
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Tosse	Comune
	Congestione delle vie respiratorie	Non comune
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Diarrea, Nausea, Vomito	Molto comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Eruzione cutanea	Comune
	Orticaria <sup>3</sup>	Non comune
	Edema angioneurotico <sup>3</sup>	Non nota
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Artralgia, Dolore osseo, Mialgia, Dolore alle estremità	Comune
<i>Patologie congenite, familiari e genetiche</i>	Porfiria acuta <sup>3</sup>	Raro
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione</i>	Piressia	Molto comune
	Brividi, Sindrome similinfluenzale, Reazioni al sito di iniezione, Edema periferico	Comune
	Inefficacia del farmaco <sup>3</sup>	Non nota
<i>Esami diagnostici</i>	Positivo all'anticorpo anti-eritropoietina	Raro

<sup>1</sup> Comune in dialisi

<sup>2</sup> Include arterioso e venoso, eventi fatali e non fatali, come trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi della retina, trombosi arteriosa (fra cui infarto del miocardio), incidenti cerebrovascolari (fra cui infarto ed emorragia cerebrali), attacchi ischemici transitori, trombosi dello shunt (inclusi gli strumenti per la dialisi) e trombosi all'interno degli aneurismi dello shunt arterovenoso

<sup>3</sup> Discusso nel paragrafo seguente e/o al paragrafo 4.4

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità, inclusi casi di eruzione cutanea (compresa orticaria), reazioni anafilattiche ed edema angioneurotico (vedere paragrafo 4.4).

In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti con pressione arteriosa precedentemente normale o bassa, anche durante il trattamento con epoetina zeta, si sono verificate crisi ipertensive con encefalopatia e convulsioni, con necessità di intervento medico immediato e trattamento intensivo. Occorre prestare particolare attenzione a cefalee acute ed improvvise di tipo emicranico-simile, che possono rappresentare un segnale di allarme (vedere paragrafo 4.4).

Molto raramente, in <1/10 000 casi per paziente-anno dopo mesi o anni di trattamento con epoetine, è stata osservata aplasia specifica della serie rossa, mediata da anticorpi (vedere paragrafo 4.4). È stato osservato un numero maggiore di casi con la somministrazione per via sottocutanea (SC), rispetto alla somministrazione per via endovenosa.

#### Pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

Nello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico 4 soggetti (4,7%) hanno manifestato eventi trombo embolici vascolari (TVE) (morte improvvisa, ictus ischemico, embolia e flebite). Tutti gli eventi TVE si sono verificati nel gruppo trattato con epoetina alfa e nelle prime 24 settimane dello studio. Sono stati confermati tre eventi TVE mentre nel caso restante (morte improvvisa), l'evento tromboembolico non è stato confermato. Due soggetti presentavano fattori di rischio significativi (fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca e tromboflebiti).

#### Popolazione pediatrica con insufficienza renale cronica in emodialisi

Negli studi clinici e nell'esperienza successiva alla immissione in commercio, l'esposizione di pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica, in emodialisi, è limitata. In questa popolazione non sono state segnalate reazioni avverse specifiche per i pazienti pediatrici, non menzionate in precedenza nella tabella sopra riportata, o reazioni avverse non coerenti con la malattia di base.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

La finestra terapeutica dell'eritropoietina è molto ampia. Il sovradosaggio di eritropoietina può produrre effetti che sono estensioni degli effetti farmacologici dell'ormone. Se si manifestano livelli eccessivamente elevati di emoglobina è possibile praticare una flebotomia. Se necessario, vanno fornite ulteriori cure di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri antianemici, eritropoietina  
Codice ATC: B03XA01

Silapo è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

#### Meccanismo d'azione

L'eritropoietina (EPO) è un ormone glicoproteico prodotto principalmente dal rene in risposta all'ipossia ed è il regolatore chiave della produzione di eritrociti. L'EPO è coinvolta in tutte le fasi dello sviluppo eritroide e il suo principale effetto si esercita a livello dei precursori eritroidi. Dopo essersi legata al suo recettore sulla superficie cellulare, l'EPO attiva le vie di trasduzione del segnale che interferiscono con l'apoptosi e stimola la proliferazione delle cellule eritroidi. L'EPO umana ricombinante (epoetina zeta), espressa in cellule ovariche di criceto cinese, ha una sequenza di

165 aminoacidi identica a quella dell'EPO urinaria umana; le 2 sono indistinguibili sulla base di saggi funzionali. Il peso molecolare apparente dell'eritropoietina è compreso tra 32 000 a 40 000 dalton.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. I recettori per l'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di cellule tumorali di vario tipo.

### Effetti farmacodinamici

#### Volontari sani

Dopo singole dosi di epoetina alfa (da 20 000 a 160 000 UI, per via sottocutanea), per i marcatori farmacodinamici in esame, tra cui reticolociti, eritrociti ed emoglobina, è stata osservata una risposta dose-dipendente. È stato osservato un definito profilo concentrazione/tempo, con picco e ritorno al valore basale per modifiche relative alla percentuale di reticolociti. Un profilo meno definito è stato osservato per eritrociti ed emoglobina. In generale, con la dose, tutti i marcatori farmacodinamici risultano aumentati in modo lineare raggiungendo la risposta massima ai livelli di dose più elevati.

Ulteriori studi di farmacodinamica hanno investigato 40 000 UI una volta alla settimana in confronto con 150 UI/kg 3 volte alla settimana. Nonostante vi fossero differenze nei profili concentrazione/tempo, la risposta farmacodinamica (misurata in base alle variazioni in percentuale di reticolociti, emoglobina ed eritrociti totali) è risultata simile tra questi regimi. Ulteriori studi hanno confrontato il regime di 40 000 UI di epoetina alfa una volta alla settimana con dosi bisettimanali comprese tra 80 000 e 120 000 UI per via sottocutanea. Complessivamente, sulla base dei risultati di questi studi farmacodinamici in soggetti sani, il regime di dosaggio di 40 000 UI una volta alla settimana sembra essere più efficiente nella produzione di eritrociti rispetto ai regimi bisettimanali, nonostante una similarità osservata nella produzione di reticolociti nei regimi di una volta a settimana e bisettimanali.

#### Insufficienza renale cronica

In pazienti anemici con IRC, inclusi pazienti dializzati e in pre-dialisi, epoetina alfa ha mostrato di stimolare l'eritropoiesi. La prima evidenza di una risposta all'epoetina alfa è un aumento della conta reticolocitaria entro 10 giorni, seguito da aumenti, in genere entro 2-6 settimane, della conta eritrocitaria, dell'emoglobina e dell'ematocrito. La risposta dell'emoglobina varia tra i pazienti e può essere influenzata da riserve di ferro e dalla presenza di problemi medici coesistenti.

#### Anemia indotta da chemioterapia

In pazienti oncologici con anemia, in trattamento chemioterapico, l'epoetina alfa, somministrata 3 volte alla settimana o una volta alla settimana, ha mostrato di aumentare l'emoglobina e ridurre il fabbisogno trasfusionale dopo il primo mese di terapia.

In uno studio eseguito in soggetti sani e in soggetti oncologici con anemia, che confronta i regimi di dosaggio di 150 UI/kg, 3 volte alla settimana, e di 40 000 UI, una volta alla settimana, i profili temporali delle variazioni percentuali di reticolociti, emoglobina ed eritrociti totali sono risultati simili tra i due regimi di dosaggio, nei soggetti sani così come in quelli oncologici con anemia. Nei soggetti sani, così come in quelli oncologici con anemia, le AUC dei rispettivi parametri farmacodinamici sono risultate simili tra i regimi di dosaggio di 150 UI/kg, 3 volte alla settimana, e di 40 000 UI una volta alla settimana.

#### Pazienti chirurgici adulti inseriti in un programma di predonazione autologa

Nei pazienti adulti con un intervento chirurgico elettivo maggiore programmato, per i quali si ritiene che il predeposito non soddisfi per intero la necessità di sangue nel perioperatorio, l'epoetina alfa ha mostrato di stimolare la produzione di eritrociti al fine di aumentare la raccolta di sangue autologo e di limitare la diminuzione dell'emoglobina. Gli effetti maggiori si osservano in pazienti con bassi livelli di emoglobina ( $\leq 13$  g/dL, 8,1 mmol/L).

### Trattamento di pazienti adulti con un intervento elettivo programmato di chirurgia ortopedica maggiore

I pazienti con un intervento elettivo programmato di chirurgia ortopedica maggiore, con valori di emoglobina in pre-trattamento compresi tra  $> 10$  e  $\leq 13$  g/dL, epoetina alfa ha mostrato di ridurre il rischio di ricevere trasfusioni di sangue allogenico e di accelerare il recupero eritroide (aumento dei livelli di emoglobina, ematocrito e della conta reticolocitaria).

### Efficacia clinica e sicurezza

#### Insufficienza renale cronica

L'epoetina alfa è stata studiata in studi clinici condotti su pazienti adulti anemici con IRC, inclusi pazienti in emodialisi e in pre-dialisi, per trattare l'anemia e con l'obiettivo di mantenere l'ematocrito entro un intervallo di concentrazione compreso tra il 30-36%.

Negli studi clinici, con dosi iniziali da 50 a 150 UI/kg, tre volte alla settimana, circa il 95% di tutti i pazienti ha risposto con un aumento clinicamente significativo dell'ematocrito. Dopo circa due mesi di terapia, pressochè tutti i pazienti erano indipendenti da trasfusioni. Dopo aver raggiunto l'obiettivo dell'ematocrito, la dose di mantenimento è stata personalizzata per ciascun paziente.

Nei tre maggiori studi clinici condotti su pazienti adulti dializzati, la dose di mantenimento mediana necessaria per mantenere l'ematocrito nell'intervallo 30-36% era di circa 75 UI/kg, somministrate 3 volte alla settimana.

In uno studio, condotto su pazienti con IRC in emodialisi, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, sulla qualità della vita nei pazienti trattati con epoetina alfa, rispetto al gruppo placebo, dopo sei mesi di terapia, misurando affaticamento, sintomi fisici, relazioni e depressione (Kidney Disease Questionnaire), è stato dimostrato un miglioramento, clinicamente e statisticamente significativo. I pazienti del gruppo trattato con epoetina alfa sono stati arruolati anche in uno studio di estensione in aperto che ha dimostrato che i miglioramenti della qualità della vita sono stati mantenuti per altri 12 mesi.

#### Pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi

Negli studi clinici condotti in pazienti con IRC, non in dialisi, trattati con epoetina alfa, la durata media della terapia è stata di circa cinque mesi. Questi pazienti hanno risposto alla terapia con epoetina alfa in modo simile a quello osservato nei pazienti sottoposti a dialisi. I pazienti con IRC, non in dialisi, hanno mostrato un aumento dose-dipendente e costante dell'ematocrito quando epoetina alfa è stata somministrata per via endovenosa o sottocutanea. Tassi di aumento simili dell'ematocrito sono stati osservati quando epoetina alfa è stata somministrata mediante una delle due vie. Inoltre, è stato dimostrato che le dosi di epoetina alfa da 75 a 150 UI/kg a settimana mantengono l'ematocrito nell'intervallo 36-38%, fino a sei mesi.

In 2 studi con estensione dell'intervallo di dosi di epoetina alfa (3 volte alla settimana, una volta alla settimana, una volta ogni 2 settimane e una volta ogni 4 settimane), alcuni pazienti con intervalli di dosaggio più lunghi non hanno mantenuto livelli di emoglobina adeguati e hanno soddisfatto i criteri di ritiro previsti dal protocollo per l'emoglobina (0% nel gruppo una volta alla settimana, 3,7% nel gruppo una volta ogni 2 settimane e 3,3% nel gruppo una volta ogni 4 settimane).

Uno studio prospettico randomizzato (CHOIR) ha valutato 1.432 pazienti anemici con insufficienza renale cronica, non sottoposti a dialisi. I pazienti sono stati assegnati al trattamento con epoetina alfa per il mantenimento di un livello di emoglobina di 13,5 g/dL (superiore al livello di concentrazione di emoglobina raccomandato) o 11,3 g/dL. Un evento cardiovascolare maggiore (decesso, infarto del miocardio, ictus o ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca congestizia) si è verificato in 125 (18%) dei 715 pazienti nel gruppo con il livello di emoglobina maggiore rispetto a 97 (14%) dei 717 pazienti nel gruppo con livello di emoglobina inferiore (*hazard ratio / rapporto di rischio* [HR] 1,3, IC 95%: 1,0, 1,7,  $p = 0,03$ ).

In pazienti con insufficienza renale cronica (in dialisi, non in dialisi, con o senza diabete), sono state eseguite analisi a posteriori, cumulative relative a studi clinici con ESA. È stata osservata una

tendenza all'incremento del rischio stimato di mortalità per qualunque causa, di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari associati a dosi cumulative più elevate di ESA, indipendentemente dalla condizione diabetica o di dialisi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Trattamento di pazienti con anemia indotta dalla chemioterapia

Epoetina alfa è stata studiata in studi clinici condotti in pazienti adulti oncologici, con anemia con tumori linfoidi e solidi e in pazienti sottoposti a vari regimi chemioterapici, inclusi regimi contenenti e non contenenti platino. In questi studi, in pazienti oncologici con anemia, epoetina alfa, somministrata 3 volte alla settimana e una volta alla settimana, dopo il primo mese di terapia, ha mostrato di aumentare l'emoglobina e diminuire la necessità di trasfusioni. In alcuni studi, la fase in doppio cieco è stata seguita da una fase in aperto durante la quale tutti i pazienti hanno ricevuto epoetina alfa, ed è stato osservato un mantenimento dell'effetto.

Le evidenze disponibili suggeriscono che i pazienti con malignità ematologiche e tumori solidi, rispondono in modo equivalente alla terapia con epoetina alfa e che i pazienti con o senza infiltrazione tumorale del midollo osseo rispondono in modo equivalente alla terapia con epoetina alfa. Nei gruppi trattati con epoetina alfa e placebo, negli studi sulla chemioterapia, la comparabile intensità della chemioterapia è stata dimostrata da un'area sotto la curva-tempo dei neutrofilo, simile in pazienti trattati con epoetina alfa e con placebo, nonché da una proporzione simile di pazienti, in gruppi trattati con epoetina alfa e gruppi trattati con placebo, la cui conta assoluta dei neutrofilo è scesa sotto 1 000 e 500 cellule/ $\mu$ L.

In uno studio prospettico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 375 pazienti anemici affetti da diverse neoplasie non mieloidi e in trattamento chemioterapico non a base di platino, è stata evidenziata una significativa riduzione delle sequele associate all'anemia (come stanchezza, energia diminuita e riduzione dell'attività), misurate dai seguenti strumenti e scale di valutazione: la scala di valutazione generale per la Valutazione Funzionale dell'Anemia nella Chemioterapia (FACT-An *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia*), la scala di valutazione dell'affaticamento FACT-An e la Scala Lineare analogica Oncologica (CLAS - *Cancer Linear Analogue Scale*). Altri due studi randomizzati e controllati con placebo, non hanno mostrato un significativo miglioramento nei parametri della qualità della vita, valutati, rispettivamente, con la scala EORTC-QLQ-C30 e con la CLAS.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state analizzate in cinque grandi studi controllati, che hanno coinvolto un totale di 2.833 pazienti, di cui quattro studi in doppio cieco e controllati con placebo e uno studio in aperto. In questi studi sono stati arruolati pazienti che erano in trattamento con chemioterapia (due studi) oppure popolazioni di pazienti nei quali gli agenti stimolanti l'eritropoiesi non erano indicati: pazienti oncologici con anemia non sottoposti a chemioterapia e pazienti con cancro della testa e del collo, sottoposti a radioterapia. In due studi, il desiderato livello di concentrazione di emoglobina è stato  $> 13$  g/dL (8,1 mmol/L); nei tre studi rimanenti è stata compresa nell'intervallo 12-14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L). Nello studio in aperto, in termini di sopravvivenza complessiva, non è stata evidenziata alcuna differenza fra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante, rispetto ai controlli. Nei quattro studi controllati con placebo, i valori dei rapporti di rischio (*hazard ratio*) per la sopravvivenza generale erano compresi tra 1,25 e 2,47, a favore dei controlli. In questi studi, nei pazienti con anemia associata a diverse comuni neoplasie maligne e trattati con eritropoietina umana ricombinante, rispetto ai controlli, è stato osservato un consistente ed inspiegabile aumento della mortalità, statisticamente significativo. Nei soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e nei soggetti del gruppo di controllo, non è stato possibile spiegare in modo soddisfacente il risultato (outcome) relativo alla sopravvivenza complessiva degli studi attraverso le differenze di incidenza di trombosi e complicazioni associate.

È stata anche eseguita un'analisi dei dati sul singolo paziente, su oltre 13.900 pazienti oncologici (sottoposti a chemioterapia, radioterapia, chemioradioterapia o nessuna terapia), partecipanti a 53 studi clinici controllati con diverse epoetine. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessivi ha fornito un rapporto di rischio (*hazard ratio*), stimato, di 1,06 a favore dei controlli (IC 95%: 1,00; 1,12: 53 studi e 13.933 pazienti), mentre per i pazienti oncologici in trattamento con chemioterapici, il rapporto di rischio (*hazard ratio*) relativo alla sopravvivenza complessiva è stato di 1,04 (IC 95%:

0,97;1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). La meta-analisi, per i pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinata, indica anche un consistente e significativo aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (vedere paragrafo 4.4).

È stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto, su 2.098 donne anemiche con carcinoma mammario metastatico, che hanno ricevuto chemioterapia di prima linea o di seconda linea. Si trattava di uno studio di non inferiorità, disegnato per escludere un aumento del rischio del 15% nella progressione tumorale o morte, per l'epoetina alfa più terapia standard (SOC), rispetto al solo SOC. Al valore soglia (*cut-off*) clinico, la mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS), secondo la valutazione dello sperimentatore sulla progressione della malattia, è stata, in ciascun braccio, di 7,4 mesi (HR 1,09, IC 95%: 0,99, 1,20), indicando che l'obiettivo dello studio non è stato raggiunto. Nel braccio con epoetina alfa più SOC (5,8% rispetto a 11,4%), un numero significativamente inferiore di pazienti ha ricevuto trasfusioni di eritrociti; tuttavia, un numero significativamente maggiore di pazienti ha manifestato eventi vascolari trombotici nel braccio con epoetina alfa più SOC (2,8% rispetto a 1,4%). Nell'analisi finale sono stati riportati 1.653 decessi. Nel gruppo con epoetina alfa più SOC, la mediana della sopravvivenza globale è stata di 17,8 mesi, rispetto ai 18,0 mesi nel gruppo con solo SOC (HR 1,07, IC 95%: 0,97, 1,18). La mediana del tempo di progressione (TTP), basato sulla progressione della malattia (PD), determinata dallo sperimentatore, è stato di 7,5 mesi nel gruppo con epoetina alfa più SOC e di 7,5 mesi nel gruppo con SOC (HR 1,099, IC 95%: 0,998, 1,210). La mediana del TTP, basata sulla PD determinata dal Comitato di Revisione Indipendente (IRC), è stata di 8,0 mesi nel gruppo con epoetina alfa più SOC e di 8,3 mesi nel gruppo con SOC (HR 1,033, IC 95%: 0,924, 1,156).

#### Programma di predonazione autologa

In pazienti con ematocriti bassi ( $\leq 39\%$  e assenza di anemia all'origine dovuta a carenza di ferro), con intervento chirurgico ortopedico maggiore programmato, è stato valutato l'effetto di epoetina alfa nel facilitare la donazione di sangue autologo con uno studio in doppio cieco controllato con placebo, condotto su 204 pazienti, nonché in uno studio controllato con placebo in singolo cieco condotto su 55 pazienti.

Nello studio in doppio cieco, i pazienti sono stati trattati con epoetina alfa 600 UI/kg o placebo, per via endovenosa, una volta al giorno ogni 3-4 giorni, nell'arco di 3 settimane (per un totale di 6 dosi). In media, i pazienti trattati con epoetina alfa sono stati in grado di donare un numero significativamente maggiore di unità di sangue per il predeposito (4,5 unità), rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,0 unità).

Nello studio in singolo cieco, i pazienti sono stati trattati con epoetina alfa 300 UI/kg o 600 UI/kg o placebo, per via endovenosa, una volta al giorno ogni 3-4 giorni, nell'arco di 3 settimane (per un totale di 6 dosi). Anche in questo caso i pazienti trattati con epoetina alfa sono stati in grado di donare un numero significativamente maggiore di unità di sangue per il predeposito (epoetina alfa 300 UI/kg = 4,4 unità, epoetina alfa 600 UI/kg = 4,7 unità), rispetto ai pazienti trattati con placebo (2,9 unità).

La terapia con epoetina alfa ha ridotto il rischio di esposizione al sangue allogenico del 50%, rispetto ai pazienti non trattati con epoetina alfa.

#### Intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

In uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo è stato valutato l'effetto di epoetina alfa (300 UI/kg o 100 UI/kg), sull'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico in pazienti adulti non sideropenici, con un intervento elettivo programmato di chirurgia ortopedica maggiore di anca o ginocchio. Epoetina alfa è stata somministrata per via sottocutanea per 10 giorni prima dell'intervento, nel giorno dell'intervento e per quattro giorni dopo l'intervento. I pazienti sono stati stratificati in base ai valori basali di emoglobina ( $\leq 10$  g/dL, da  $> 10$  a  $\leq 13$  g/dL e  $> 13$  g/dL).

In pazienti con valori di emoglobina in pretrattamento compresi tra  $> 10$  e  $\leq 13$  g/dL, epoetina alfa 300 UI/kg ha ridotto significativamente il rischio di trasfusione allogenica. Il 16% dei pazienti trattati

con epoetina alfa 300 UI/kg, il 23% dei pazienti trattati con epoetina alfa 100 UI/kg e il 45% dei pazienti trattati con placebo ha richiesto una trasfusione.

Uno studio in aperto, a gruppi paralleli, condotto in soggetti adulti non sideropenici, con valori di emoglobina in pre-trattamento compresi tra  $\geq 10$  e  $\leq 13$  g/dL che erano con un intervento elettivo programmato di chirurgia ortopedica maggiore dell'anca o del ginocchio, ha confrontato epoetina alfa 300 UI/kg al giorno per 10 giorni, per via sottocutanea, prima dell'intervento, il giorno dell'intervento e per quattro giorni dopo l'intervento con epoetina alfa 600 UI/kg, per via sottocutanea, una volta alla settimana per 3 settimane, prima dell'intervento e il giorno dell'intervento.

Dal pre-trattamento fino a prima dell'intervento, nel gruppo trattato con 600 UI/kg/settimana (1,44 g/dL), l'aumento medio dell'emoglobina si è rivelato il doppio rispetto a quello osservato nel gruppo trattato con 300 UI/kg/die (0,73 g/dL). I livelli medi di emoglobina erano simili per i due gruppi di trattamento per tutto il periodo postoperatorio.

In entrambi i gruppi di trattamento, la risposta eritropoietica osservata ha portato a tassi di trasfusione simili (16% nel gruppo 600 UI/kg/settimana e 20% nel gruppo 300 UI/kg/die).

#### Trattamento di pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'epoetina alfa in soggetti anemici adulti affetti da MDS a rischio basso o intermedio-1.

I soggetti sono stati stratificati in base al livello di eritropoietina sierica (sEPO) e allo stato trasfusionale precedente lo screening. Le principali caratteristiche al basale per lo strato  $< 200$  mU/mL sono mostrate nella tabella seguente.

<b>Caratteristiche basali dei soggetti con livelli di sEPO <math>&lt; 200</math> mU/mL allo screening</b>		
	Randomizzato	
	Epoetina alfa	Placebo
Totale (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
sEPO allo screening $< 200$ mU/mL (N)	71	39
Emoglobina (g/L)		
N	71	39
Media	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediana	94.0	96.0
Range	(71, 109)	(69, 105)
IC 95% per la media	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Trasfusioni precedenti		
N	71	39
Sì	31 (43,7%)	17 (43,6%)
$\leq 2$ unità RBC	16 (51,6%)	9 (52,9%)
$>2$ e $\leq 4$ unità RBC	14 (45,2%)	8 (47,1%)
$>4$ unità RBC	1 (3,2%)	0
No	40 (56,3%)	22 (56,4%)

<sup>a</sup> un soggetto non aveva dati sul sEPO

<sup>b</sup> nella fascia  $\geq 200$  mU/mL erano presenti 13 soggetti nel gruppo epoetina alfa e 6 soggetti nel gruppo placebo

La risposta eritroide è stata definita secondo i criteri dell'International Working Group (IWG) 2006 come incremento dell'emoglobina  $\geq 1,5$  g/dL rispetto al valore basale o come riduzione di unità di emazie trasfuse a partire da un numero assoluto di almeno 4 unità ogni 8 settimane rispetto alle 8 settimane precedenti l'inizio del trattamento e una durata della risposta di almeno 8 settimane.

La risposta eritroide, nel corso delle prime 24 settimane dello studio, è stata riscontrata in 27/85 (31,8%) dei soggetti nel gruppo trattato con epoetina alfa rispetto a 2/45 (4,4%) dei soggetti del gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). Durante la screening, tutti i soggetti rispondenti sono risultati appartenenti alla fascia con sEPO  $< 200$  mU/mL. In questa fascia, 20/40 (50%) soggetti, non sottoposti a precedenti trasfusioni, hanno manifestato una risposta eritroide durante le prime 24 settimane, rispetto a 7/31 (22,6%) soggetti, sottoposti a trasfusioni precedenti (due soggetti sottoposti a precedente trasfusione hanno raggiunto l'endpoint primario basato sulla riduzione delle unità di emazie trasfuse da un numero assoluto di almeno 4 unità ogni 8 settimane rispetto alle 8 settimane prima dell'inizio del trattamento).

Il tempo mediano del valore basale alla prima trasfusione è risultato statisticamente più lungo nel gruppo epoetina alfa rispetto al gruppo placebo (49 vs. 37 giorni;  $p = 0,046$ ). Dopo 4 settimane di trattamento, il tempo alla prima trasfusione è aumentato ulteriormente nel gruppo epoetina alfa (142 vs. 50 giorni,  $p = 0,007$ ). La percentuale di soggetti sottoposti a trasfusione nel gruppo epoetina alfa è diminuita dal 51,8% nelle 8 settimane precedenti il trattamento al 24,7% fra le settimane 16 e 24, rispetto al gruppo placebo che ha subito un aumento nel tasso di trasfusione dal 48,9% al 54,1% negli stessi periodi.

### Popolazione pediatrica

#### Insufficienza renale cronica

In pazienti pediatriche con IRC in emodialisi, epoetina alfa è stata valutata in uno studio clinico in aperto, non randomizzato, con intervallo di dose aperto, di 52 settimane. L'età mediana dei pazienti arruolati nello studio era di 11,6 anni (intervallo 0,5-20,1 anni).

Epoetina alfa è stata somministrata a 75 UI/kg/settimana, per via endovenosa, in 2 o 3 dosi suddivise post-dialisi, titolata mediante 75 UI/kg/settimana ad intervalli di 4 settimane (fino a un massimo di 300 UI/kg/settimana), per raggiungere un aumento dell'emoglobina pari a 1 g/dL/mese. L'intervallo di concentrazione di emoglobina desiderato era compreso tra 9,6 e 11,2 g/dL. L'81% dei pazienti ha raggiunto il livello di concentrazione di emoglobina. Il tempo mediano per ottenere il risultato è stato di 11 settimane e la dose mediana per ottenere il risultato è stata di 150 UI/kg/settimana. Dei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo, il 90% lo ha fatto con un regime di dosaggio di 3 volte alla settimana.

Dopo 52 settimane, il 57% dei pazienti sono rimasti nello studio, ricevendo una dose mediana di 200 UI/kg/settimana.

I dati clinici relativi alla somministrazione sottocutanea nei bambini sono limitati. In 5 studi condotti in aperto, non controllati, condotti su un numero ridotto di pazienti (compreso tra 9 e 22, totale  $N = 72$ ), epoetina alfa è stata somministrata per via sottocutanea nei bambini con dosi iniziali da 100 UI/kg/settimana a 150 UI/kg/settimana, con la possibilità di aumentare fino a 300 UI/kg/settimana. In questi studi, condotti su pazienti di età compresa tra 4 mesi e 17 anni, la maggior parte erano pazienti in predialisi ( $N = 44$ ), 27 pazienti erano in dialisi peritoneale e 2 erano in emodialisi. Nel complesso, questi studi presentano limitazioni metodologiche, ma il trattamento è stato associato ad andamenti positivi con rilevazione di livelli di emoglobina più elevati. Non sono stati osservati eventi avversi inattesi (vedere paragrafo 4.2).

#### Anemia indotta da chemioterapia

Epoetina alfa 600 UI/kg (somministrata per via endovenosa o sottocutanea una volta alla settimana) è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di 16 settimane e in uno studio randomizzato, controllato, in aperto, di 20 settimane, in pazienti pediatriche anemiche in chemioterapia mielosoppressiva per il trattamento di varie malignità infantili non mieloidi.

Nello studio di 16 settimane ( $n = 222$ ), nei pazienti trattati con epoetina alfa non è stato rilevato alcun effetto statisticamente significativo sui punteggi PedsQL o Cancer Module riportati dal paziente o riportati dai genitori, rispetto al placebo (endpoint primario di efficacia). Inoltre, nella percentuale di pazienti che necessitavano di trasfusioni di pRBC, non è stata rilevata alcuna differenza statistica tra il gruppo trattato con epoetina alfa e quello placebo.



Nello studio di 20 settimane (n = 225), non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario di efficacia, cioè nella percentuale di pazienti con necessità di una trasfusione RBC dopo il giorno 28 (62% dei pazienti trattati con epoetina alfa, rispetto al 69% dei pazienti in terapia standard).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito a iniezione sottocutanea i livelli sierici di eritropoietina raggiungono un picco nel periodo compreso fra le 12 e le 18 ore successive alla somministrazione. Non si sono verificati fenomeni di accumulo dopo somministrazione di dosi multiple di 600 UI/kg/settimana per via sottocutanea.

La biodisponibilità assoluta di eritropoietina iniettabile per via sottocutanea è pari a circa il 20% in soggetti sani.

### Distribuzione

In soggetti sani, dopo somministrazione endovenosa di 50 e 100 UI/kg, il volume medio di distribuzione era di 49,3 mL/kg. In soggetti con insufficienza renale cronica, in seguito a somministrazione endovenosa di eritropoietina, il volume di distribuzione variava, rispettivamente, da 57-107 mL/kg, dopo una singola dose (12 UI/kg), a 42-64 mL/kg dopo dosi multiple (48-192 UI/kg). Pertanto, il volume di distribuzione è leggermente maggiore dello spazio plasmatico.

### Eliminazione

In soggetti sani, dopo somministrazione endovenosa di dosi multiple, l'emivita dell'eritropoietina è di circa 4 ore. In soggetti sani, in caso di somministrazione per via sottocutanea, si stima che l'emivita sia pari a circa 24 ore.

In soggetti sani, per i regimi da 150 UI/kg, 3 volte alla settimana e 40 000 UI una volta alla settimana, il valore medio di CL/F è risultato, rispettivamente, pari a 31,2 e 12,6 mL/h/kg. In soggetti oncologici con anemia, la CL/F media per i regimi da 150 UI/kg, 3 volte alla settimana, e 40 000 UI una volta alla settimana è risultata, rispettivamente, pari a 45,8 e 11,3 mL/h/kg. Nella maggior parte dei soggetti oncologici con anemia sottoposti a chemioterapia ciclica, dopo dosi sottocutanee di 40 000 UI, una volta alla settimana e 150 UI/kg 3 volte alla settimana, la CL/F è risultata inferiore rispetto ai valori riscontrati nei soggetti sani.

### Linearità/Non linearità

Nei soggetti sani, dopo somministrazione endovenosa di 150 e 300 UI/kg 3 volte alla settimana, è stato osservato un aumento proporzionale alla dose delle concentrazioni sieriche di eritropoietina. La somministrazione di dosi singole da 300 a 2.400 UI/kg di eritropoietina, per via sottocutanea, ha prodotto una relazione lineare tra  $C_{max}$  media e dose e tra AUC media e dose. Nei soggetti sani è stata osservata una relazione inversa tra clearance apparente e dose.

Negli studi per valutare l'estensione dell'intervallo di somministrazione (40 000 UI una volta alla settimana e 80 000, 100 000 e 120 000 UI, due volte alla settimana), è stata osservata una relazione lineare, ma non proporzionale alla dose, tra  $C_{max}$  media e dose e tra AUC media e dose allo stato stazionario (*steady state*).

### Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

L'eritropoietina mostra un effetto dose-dipendente sui parametri ematologici, indipendentemente dalla via di somministrazione.

### Popolazione pediatrica

In soggetti pediatrici con insufficienza renale cronica, dopo somministrazione per via endovenosa di dosi multiple di eritropoietina, è stata rilevata un'emivita di circa 6,2-8,7 ore. Nei bambini e negli adolescenti, il profilo farmacocinetico dell'eritropoietina sembra essere simile a quello degli adulti.

Nei neonati, i dati farmacocinetici sono limitati.

Uno studio condotto su 7 neonati prematuri, con peso alla nascita molto basso e 10 adulti sani a cui è stata somministrata eritropoietina per via endovenosa, ha suggerito che il volume di distribuzione era approssimativamente da 1,5 a 2 volte superiore nei neonati prematuri, rispetto agli adulti sani e che la clearance era circa 3 volte superiore nei neonati prematuri, rispetto agli adulti sani.

#### Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita dell'eritropoietina, somministrata per via endovenosa, è leggermente prolungata, circa 5 ore, rispetto ai soggetti sani.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi tossicologici a dosi ripetute, condotti su cani e ratti, ma non su scimmie, la terapia con epoetina alfa è stata associata a fibrosi subclinica del midollo osseo. Nell'uomo, la fibrosi del midollo osseo è una complicanza nota dell'insufficienza renale cronica e può essere correlata a iperparatiroidismo secondario o a fattori non noti. In uno studio condotto su pazienti emodializzati e trattati con epoetina alfa per 3 anni, l'incidenza di fibrosi del midollo osseo non è risultata in aumento rispetto a un gruppo corrispondente di pazienti di controllo dializzati ma non trattati con epoetina alfa.

Epoetina alfa non induce mutazioni di gene batteriche (test di Ames), aberrazioni cromosomiche in cellule di mammifero, micronuclei nel topo o mutazione di gene nel locus HGPRT.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità a lungo termine. In letteratura, esistono dati contrastanti, basati su risultati ottenuti *in vitro* da campioni di tessuto tumorale umano, che suggeriscono la possibilità che l'eritropoietina possa svolgere un ruolo nella proliferazione di cellule tumorali; tuttavia, la loro portata in ambito clinico non è chiara.

In colture cellulari di midollo osseo umano, l'epoetina alfa stimola in modo specifico l'eritropoiesi senza alterare la leucopoiesi. Non è stata osservata alcuna attività citotossica dell'epoetina alfa sulle cellule di midollo osseo.

Studi condotti su animali hanno dimostrato che epoetina alfa diminuisce il peso corporeo fetale, ritarda il processo di ossificazione e aumenta la mortalità fetale se somministrata a dosi settimanali pari a circa 20 volte quelle raccomandate per l'uomo. Queste alterazioni sono interpretate come secondarie al ridotto incremento del peso corporeo materno e, considerati i livelli di dose terapeutici, il significato per l'uomo non è noto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio fosfato dibasico diidrato  
Sodio fosfato monobasico diidrato  
Sodio cloruro  
Calcio cloruro diidrato  
Polisorbato 20  
Glicina  
Leucina  
Isoleucina  
Treonina  
Acido glutammico  
Fenilalanina  
Acqua per soluzioni iniettabili  
Sodio idrossido (per regolare il pH)  
Acido cloridrico (per regolare il pH)

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## 6.3 Periodo di validità

30 mesi

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Questo intervallo di temperatura deve essere strettamente garantito fino alla somministrazione al paziente.

Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante l'uso ambulatoriale, il medicinale può essere prelevato dal frigorifero, senza che vi venga rimesso, per 3 giorni al massimo, a una temperatura non superiore a 25°C. Se il medicinale non è stato usato alla fine di questo periodo, deve essere scartato.

Non congelare o agitare.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Silapo 1 000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,3 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

### Silapo 2 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,6 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

### Silapo 3 000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,9 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

### Silapo 4 000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,4 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

### Silapo 5 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,5 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

### Silapo 6 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,6 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

Silapo 8 000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,8 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

Silapo 10 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1 o 6 siringhe preriempite.

Silapo 20 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,5 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1, 4 o 6 siringhe preriempite.

Silapo 30 000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,75 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1, 4 o 6 siringhe preriempite.

Silapo 40 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 mL di soluzione per iniezione in siringa preriempita in vetro di tipo I con ago fisso in acciaio e tappo dello stantuffo rivestito in PTFE con o senza protezione dell'ago.

Una confezione contiene 1, 4 o 6 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Silapo non deve essere utilizzato e deve essere scartato:

- se il sigillo è rotto;
- se la soluzione non è incolore o contiene particelle visibili in sospensione;
- se c'è stata una fuoriuscita di liquido dalla siringa preriempita o all'interno del blister ancora sigillato è visibile della condensa;
- se sa o pensa che possa essere stato accidentalmente congelato, o
- se si è verificato un guasto al frigorifero.

Il medicinale è destinato esclusivamente per un uso singolo. Prelevare una sola dose di Silapo da ogni siringa.

Non agitare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Germania

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### Silapo 1 000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/001 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/002 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/023 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/024 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

### Silapo 2 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/003 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/004 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/025 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/026 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

### Silapo 3 000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/005 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/006 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/027 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/028 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

### Silapo 4 000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/007 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/008 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/029 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/030 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

### Silapo 5 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/009 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/010 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/031 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/032 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

### Silapo 6 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/011 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/012 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/033 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/034 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

### Silapo 8 000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/013 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/014 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/035 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/036 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

### Silapo 10 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/015 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/016 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/037 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/038 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

### Silapo 20 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/017 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/020 [4 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/039 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/040 [4 siringhe preriempite con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/045 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

Silapo 30 000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/018 [1 siringa preriempita]

EU/1/07/432/021 [4 siringhe preriempite]

EU/1/07/432/041 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]

EU/1/07/432/042 [4 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

EU/1/07/432/046 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

Silapo 40 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/432/019 [1 siringa preriempita]

EU/1/07/432/022 [4 siringhe preriempite]

EU/1/07/432/043 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]

EU/1/07/432/044 [4 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

EU/1/07/432/047 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 18 dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: 20 dicembre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Norbitec GmbH  
Pinnauallee 4  
D-25436 Uetersen  
Germania

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Germania

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 1 000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 1 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 0,3 mL di soluzione per iniezione senza dispositivo di protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,3 mL di soluzione per iniezione senza dispositivo di protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 0,3 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,3 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/001 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/002 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/023 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/024 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 1 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 1 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 000 UI/0,3 mL

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO****CARTONE ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 2 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
epoetina zeta

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 2 000 UI di epoetina zeta.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,6 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,6 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/003 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/004 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/025 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/026 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 2 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 2 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2 000 UI/0,6 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 3 000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 3 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 0,9 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,9 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 0,9 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,9 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/005 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/006 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/027 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/028 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 3 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 3 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 000 UI/0,9 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 4 000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 4 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 0,4 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,4 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 0,4 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,4 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/007 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/008 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/029 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/030 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 4 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 4 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

4 000 UI/0,4 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 5 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 5 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Solución inyectable en jeringa precargada.

1 siringa preriempita con 0,5 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,5 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 0,5 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,5 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/009 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/010 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/031 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/032 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 5 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 5 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

5 000 UI/0,5 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 6 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 6 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,6 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,6 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usa sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/011 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/012 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/033 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/034 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 6 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 6 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

6 000 UI/0,6 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 8 000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 8 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 0,8 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,8 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 0,8 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,8 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/013 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/014 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/035 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/036 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 8 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 8 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

8 000 UI/0,8 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 10 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 10 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 1 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 1 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 1 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 1 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/015 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/016 [6 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/037 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/038 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 10 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 10 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

10 000 UI/1 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 20 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 20 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 0,5 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
4 siringhe preriempite con 0,5 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 0,5 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
4 siringhe preriempite con 0,5 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,5 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/017 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/020 [4 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/039 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/040 [4 siringhe preriempite con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/045 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 20 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 20 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

20 000 UI/0,5 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 30 000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 30 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 0,75 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
4 siringhe preriempite con 0,75 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 0,75 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
4 siringhe preriempite con 0,75 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 0,75 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/018 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/021 [4 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/041 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/042 [4 siringhe preriempite con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/046 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 30 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.



**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 30 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

30 000 UI/0,75 mL

**6. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

### **CARTONE ESTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Silapo 40 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
epoetina zeta

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

1 siringa preriempita contiene 40 000 UI di epoetina zeta.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

Contiene fenilalanina; per ulteriori informazioni consultare il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

1 siringa preriempita con 1 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
4 siringhe preriempite con 1 mL di soluzione per iniezione senza protezione dell'ago  
1 siringa preriempita con 1 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
4 siringhe preriempite con 1 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago  
6 siringhe preriempite con 1 mL di soluzione iniettabile con protezione dell'ago

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Usò sottocutaneo o endovenoso.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Non agitare.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.  
Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/432/019 [1 siringa preriempita]  
EU/1/07/432/022 [4 siringhe preriempite]  
EU/1/07/432/043 [1 siringa preriempita con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/044 [4 siringhe preriempite con protezione dell'ago]  
EU/1/07/432/047 [6 siringhe preriempite con protezione dell'ago]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Silapo 40 000 UI

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTE DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Silapo iniettabile 40 000 UI  
epoetina zeta  
Uso e.v. e s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

40 000 UI/1 mL

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Silapo 1 000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 2 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 3 000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 4 000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 5 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 6 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 8 000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 10 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 20 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 30 000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita  
Silapo 40 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

epoetina zeta

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia mai ad altre persone, anche se i loro sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Silapo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Silapo
3. Come usare Silapo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Silapo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Cos'è Silapo e a cosa serve**

Silapo contiene il principio attivo epoetina zeta, una proteina che stimola il midollo osseo a produrre una maggiore quantità di globuli rossi nel sangue che trasportano l'emoglobina (una sostanza che lega l'ossigeno). L'epoetina zeta è una copia della proteina umana eritropoietina e funziona nello stesso modo.

- **Silapo viene usato per il trattamento dell'anemia sintomatica causata da malattia renale:**
  - nei bambini sottoposti a emodialisi;
  - negli adulti sottoposti a emodialisi o dialisi peritoneale;
  - negli adulti gravemente anemici non ancora sottoposti a dialisi.

Se è affetto da una malattia renale, potrebbe avere bassi livelli di globuli rossi se i suoi reni non producono abbastanza eritropoietina (necessaria per la produzione di globuli rossi). Silapo viene prescritto per stimolare il midollo osseo a produrre più globuli rossi.

- **Silapo viene usato per trattare l'anemia negli adulti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi**, linfoma maligno o mieloma multiplo (tumore del midollo osseo), che potrebbero aver bisogno di una trasfusione di sangue. Silapo può ridurre la necessità di trasfusioni di sangue in questi pazienti;
- **Silapo viene usato negli adulti con anemia moderata che donano il loro sangue prima di un intervento chirurgico**, in modo che possa essere poi trasfuso nuovamente a loro durante o dopo



l'operazione. Poiché Silapo stimola la produzione di globuli rossi, i medici possono prelevare più sangue da queste persone.

- **Silapo viene usato negli adulti moderatamente anemici in procinto di sottoporsi a un intervento di chirurgia ortopedica maggiore** (per es. *interventi all'anca o al ginocchio*), per ridurre il potenziale fabbisogno di trasfusioni di sangue.
- **Silapo viene usato per trattare l'anemia negli adulti con una malattia del midollo osseo che causa un grave squilibrio nella produzione di cellule del sangue (sindromi mielodisplastiche)**. Silapo può ridurre la necessità di trasfusione di sangue.

## 2. Cosa deve sapere prima di usare Silapo

### Non usi Silapo:

- **Se è allergico** all'epoetina zeta o a uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- **Se le è stata diagnosticata una malattia chiamata "aplasia specifica della serie rossa"** (il midollo osseo non riesce a produrre sufficienti globuli rossi), dopo un precedente trattamento con qualsiasi prodotto che stimoli la produzione di globuli rossi (incluso Silapo). Vedere paragrafo 4.
- **Se soffre di pressione sanguigna alta** non controllabile in modo adeguato con medicinali.
- Per stimolare la produzione di globuli rossi (in modo che i medici possano prelevarne una maggiore quantità di sangue), **se non può ricevere trasfusioni del suo stesso sangue** durante o dopo l'intervento chirurgico.
- **Se sta per essere sottoposto ad un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore** (come un intervento all'anca o al ginocchio), e lei:
  - ha gravi disturbi cardiaci
  - ha gravi disturbi alle vene e alle arterie
  - ha recentemente avuto un infarto o un ictus
  - non può assumere medicinali per fluidificare il sangue.

Silapo potrebbe non essere adatto a lei. Consulti il medico. Durante il trattamento con Silapo, alcune persone hanno bisogno di medicinali per ridurre il rischio che si formino coaguli nel sangue. **Se non può assumere medicinali che prevengono la formazione di coaguli nel sangue, non deve assumere Silapo.**

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Silapo.

**In tutti i pazienti, Silapo e altri prodotti che stimolano la produzione di globuli rossi possono aumentare il rischio di formazione di coaguli di sangue. Questo rischio può essere più elevato in presenza di altri fattori di rischio** per lo sviluppo di coaguli nel sangue (*ad esempio, se in passato ha avuto un coagulo di sangue o è in sovrappeso, ha il diabete, soffre di una malattia cardiaca o deve rimanere a riposo prolungato a causa di un intervento chirurgico o di una malattia*). Informi il medico in merito a una qualsiasi di queste situazioni. Il medico la aiuterà a decidere se Silapo è adatto a lei.

**Informi il medico** se una delle seguenti situazioni la può riguardare. Potrebbe comunque poter assumere Silapo, ma ne parli prima con il medico:

- **Se è consapevole di soffrire o ha sofferto di:**
  - **pressione del sangue alta;**
  - **crisi epilettiche o convulsioni**
  - **malattie al fegato**

- **anemia dovuta ad altre cause**
- **porfiria (una rara malattia del sangue)**
- **Se è affetto da insufficienza renale cronica** e, in particolare, se non risponde in modo adeguato a Silapo il medico controllerà la dose di Silapo che assume perché, se non risponde al trattamento, l'aumento ripetuto della dose di Silapo, può aumentare il rischio di problemi al cuore o ai vasi sanguigni e può aumentare il rischio di infarto del miocardio, ictus e morte.
- **Se ha un tumore**, deve sapere che i medicinali che stimolano la produzione di globuli rossi (come Silapo) possono agire come fattore di crescita e pertanto in teoria possono influire sulla progressione del tumore. **A seconda della situazione personale, può essere preferibile una trasfusione di sangue. Si rivolga al medico.**
- **Se ha un tumore**, deve sapere che, nei pazienti con cancro del distretto testa-collo e carcinoma mammario metastatico, in trattamento chemioterapico, l'uso di Silapo può essere associato a una sopravvivenza più breve e ad un tasso di mortalità più elevato.
- In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate **reazioni cutanee gravi**, incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN).

Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica possono comparire inizialmente sul tronco come macchie rossastre simili ad un bersaglio o chiazze circolari, spesso con vescicole centrali. Possono manifestarsi anche ulcere in bocca, gola, nel naso, ai genitali e agli occhi (occhi rossi e gonfi). Queste gravi eruzioni cutanee sono spesso precedute da febbre e/o sintomi simil-influenzali. Le eruzioni possono progredire in desquamazione diffusa della pelle e complicanze pericolose per la vita.

Se sviluppa una grave eruzione cutanea o un altro di questi sintomi cutanei, smetta di prendere Silapo e contatti immediatamente il medico.

#### **Faccia particolare attenzione agli altri prodotti che stimolano la produzione dei globuli rossi:**

Silapo appartiene a un gruppo di prodotti che stimola la produzione di globuli rossi come la proteina umana eritropoietina. L'operatore sanitario registrerà sempre l'esatta denominazione del prodotto che sta usando.

Se durante il trattamento, le viene somministrato un medicinale di questo gruppo, diverso da Silapo, si rivolga al medico o al farmacista prima di usarlo.

#### **Altri medicinali e Silapo**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

**Se sta assumendo un medicinale chiamato ciclosporina** (utilizzato ad es., dopo trapianti di rene), il medico potrebbe prescriverle delle analisi per controllare la concentrazione di ciclosporina nel sangue durante la terapia con Silapo.

**L'assunzione di integratori di ferro e altre sostanze che stimolano la produzione dei globuli rossi** possono aumentare l'efficacia di Silapo. Sarà il medico a stabilire se sia opportuno o meno che lei continui ad assumere queste sostanze.

**Se si rivolge ad un ospedale, una clinica o al medico di famiglia**, comunichi di essere in trattamento con Silapo. Questo può influire su altri trattamenti o sui risultati delle analisi.

#### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

**È importante che comunichi al medico** se si verifica una delle seguenti condizioni. Può comunque poter continuare a prendere Silapo, ma ne parli prima con il medico.

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non sono disponibili dati riguardo agli effetti di Silapo sulla fertilità.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **Silapo contiene fenilalanina**

Questo medicinale contiene fino a 0,5 mg di fenilalanina per dose. Fenilalanina può esserle dannosa se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

#### **Silapo contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come usare Silapo**

**Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico.** Se ha dubbi consulti il medico.

**Sulla base dei suoi esami del sangue, il medico ha deciso che lei ha bisogno di assumere Silapo.**

Silapo può essere somministrato tramite iniezione:

- Direttamente in una vena o utilizzando un catetere inserito in una vena (via endovenosa)
- **O** sotto la pelle (via sottocutanea).

Il medico deciderà in che modo verrà iniettato Silapo. Di solito le iniezioni vengono praticate da un medico, da un infermiere o da un altro operatore sanitario. Alcune persone, a seconda del motivo per cui hanno bisogno del trattamento con Silapo, in seguito, possono imparare a praticare le iniezioni sotto la pelle, da soli: vedere *Istruzioni su come praticarsi da soli un'iniezione di Silapo*.

Silapo non deve essere usato:

- dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta e sul confezionamento esterno;
- se sa o pensa che possa essere stato accidentalmente congelato;
- se si è verificato un guasto al frigorifero.

La dose di Silapo viene stabilita sulla base del suo peso corporeo in chilogrammi. Anche la causa della sua anemia è un fattore tenuto in considerazione dal medico per la determinazione della dose corretta.

**Durante l'utilizzo di Silapo il medico le misurerà regolarmente la pressione sanguigna.**

#### **Pazienti con malattie reanli**

- Il medico manterrà il livello di emoglobina fra 10 e 12 g/dL, poiché un livello elevato di emoglobina può aumentare il rischio di coaguli di sangue e di morte. Nei bambini il livello di emoglobina deve essere mantenuto su valori compresi fra 9,5 e 11 g/dL.
- **La dose iniziale raccomandata** di Silapo per adulti e bambini è di 50 Unità Internazionali (UI) per chilogrammo (/kg) di peso corporeo, da somministrare tre volte alla settimana.
- Per i pazienti in dialisi peritoneale, Silapo può essere somministrato due volte a settimana.
- Negli adulti e nei bambini, Silapo viene somministrato attraverso iniezione in una vena (via endovenosa) o utilizzando un catetere inserito in vena. Ove non sia prontamente disponibile questi accessi (attraverso una vena o un catetere), il medico può decidere di iniettare Silapo sotto la pelle (via sottocutanea). Sono inclusi pazienti dializzati e pazienti non ancora in dialisi.

- Il medico le prescriverà degli esami del sangue da eseguire periodicamente in modo da controllare come la sua anemia sta rispondendo e potrà adattare la dose secondo necessità, di solito a intervalli non inferiori a quattro settimane. Un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dL nell'arco di quattro settimane deve essere evitato.
- Una volta che la sua anemia sarà corretta, il medico continuerà a prescriverle degli esami del sangue da eseguire periodicamente. La dose e la frequenza di Silapo potranno essere ancora adattate in modo da garantire che il medicinale continui ad avere l'effetto desiderato. Il medico userà la dose più bassa efficace per controllare i sintomi dell'anemia.
- Se non risponde in maniera adeguata a Silapo, il medico controllerà la dose che riceve e la informerà qualora dovesse modificarla.
- Se è in trattamento con Silapo, con intervalli di dose più estesi (maggiori di una volta alla settimana), potrebbe non riuscire a mantenere livelli di emoglobina adeguati e potrebbe avere bisogno di un aumento della dose di Silapo o della frequenza di somministrazione.
- Prima e durante il trattamento con Silapo, può darsi che le vengano somministrati anche degli integratori di ferro in modo da rendere più efficace la terapia.
- Se al momento di iniziare la terapia con Silapo si sta sottoponendo a un trattamento di dialisi, potrebbe essere necessario correggere i parametri della dialisi. Sarà il medico a decidere in merito.

### **Adulti in chemioterapia**

- Il medico potrebbe iniziare la terapia con Silapo se il valore della sua emoglobina è pari o inferiore a 10 g/dL.
- Il medico manterrà la concentrazione di emoglobina su valori compresi fra 10 e 12 g/dL, poiché un livello elevato di emoglobina può aumentare il rischio di coaguli di sangue e di morte.
- La dose iniziale è di 150 UI per chilogrammo di peso corporeo tre volte alla settimana o 450 UI per chilogrammo di peso corporeo 1 volta la settimana.
- Silapo viene somministrato attraverso iniezioni sotto la pelle.
- Il medico prescriverà esami del sangue e potrebbe adattare la dose, in base a come l'anemia risponde al trattamento con Silapo.
- Prima e durante il trattamento con Silapo, può darsi che le vengano somministrati anche degli integratori di ferro in modo da rendere la terapia più efficace.
- Di solito continuerà il trattamento con Silapo ancora per un altro mese dopo la fine della chemioterapia.

### **Adulti che donano il proprio sangue**

- La dose raccomandata è di 600 UI per chilogrammo di peso corporeo due volte alla settimana.
- Silapo viene somministrato attraverso iniezione in una vena immediatamente dopo aver donato il sangue, nelle 3 settimane che precedono l'intervento chirurgico.
- Prima e durante il trattamento con Silapo, può darsi che le vengano somministrati anche degli integratori di ferro in modo da rendere la terapia più efficace.

### **Adulti con un intervento programmato di chirurgia ortopedica maggiore**

- La dose raccomandata è di 600 UI per chilogrammo di peso corporeo una volta alla settimana.
- Silapo viene somministrato attraverso iniezione sotto la pelle ogni settimana per tre settimane prima dell'intervento e il giorno dell'intervento.
- Nel caso in cui, per motivi medici, fosse necessario ridurre i tempi prima dell'intervento, le verrà somministrata una dose giornaliera di 300 UI/kg nei dieci giorni precedenti l'intervento, il giorno dell'intervento e nei quattro giorni successivi.
- Se, prima dell'intervento, gli esami del sangue mostrano livelli troppo elevati di emoglobina, il trattamento verrà interrotto.
- Prima e durante il trattamento con Silapo, può darsi che le vengano somministrati anche degli integratori di ferro in modo da rendere la terapia più efficace.

### Uso in pazienti adulti affetti da sindrome mielodisplastica

- Il medico può iniziare il trattamento con Silapo se la sua emoglobina è pari o inferiore a 10 g/dL. Lo scopo del trattamento consiste nel mantenere il livello di emoglobina compreso fra 10 e 12 g/dL in quanto un livello più alto di emoglobina può aumentare il rischio di formazione di coaguli di sangue e di decesso.
- Silapo viene somministrato mediante iniezioni sotto la pelle.
- La dose iniziale è di 450 UI per chilogrammo di peso corporeo una volta alla settimana.
- Il medico prescriverà esami del sangue e potrebbe adattare la dose, in base a come l'anemia risponde al trattamento con Silapo.

### Istruzioni su come praticarsi da soli un'iniezione di Silapo

All'inizio del trattamento, Silapo è solitamente somministrato da un medico o da un infermiere. Successivamente, il medico potrà suggerire che lei o chi la assiste possiate imparare a praticare l'iniezione di Silapo sottopelle (*sottocutanea*), in modo autonomo.

- **Non provi a praticarsi l'iniezione da solo a meno che il medico o l'infermiere non le abbiano spiegato come fare.**
- **Usi Silapo sempre secondo le istruzioni ricevute dal medico o dall'infermiere.**
- **Usi Silapo solamente se è stato correttamente conservato - vedere paragrafo 5, *Come conservare Silapo*.**
- **Prima dell'utilizzo, togliere la siringa di Silapo dal frigorifero e lasciare che raggiunga la temperatura ambiente. Di solito occorrono 15-30 minuti.**

### Prelevi un'unica dose di Silapo da ciascuna siringa.

Quando Silapo viene somministrato sotto la pelle (per via sottocutanea), normalmente il volume iniettato non è superiore a un millilitro (1 mL) per singola iniezione.

Silapo deve essere somministrato da solo e non miscelato con altri liquidi iniettabili.

**Non agitare le siringhe di Silapo.** Una prolungata e vigorosa agitazione può danneggiare il medicinale. Non utilizzare il medicinale se è stato agitato vigorosamente.

### Come effettuare l'iniezione da soli utilizzando una siringa preriempita

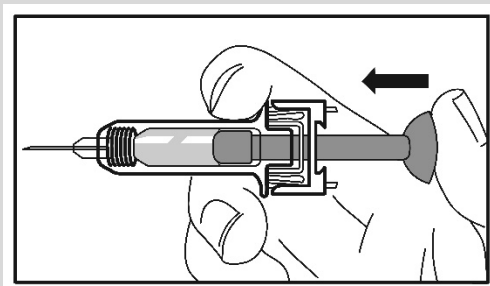
- Tolga la siringa dal frigorifero. Il liquido deve raggiungere la temperatura ambiente. Non rimuovere la copertura dell'ago della siringa mentre raggiunge la temperatura ambiente.
- Controlli la siringa, per verificare che sia la dose giusta, che non sia scaduta, che non sia danneggiata e che il liquido sia limpido e non congelato.
- Scelga il sito di iniezione. I punti più adatti per l'iniezione sono la parte superiore della coscia e della pancia (addome), tranne l'area intorno all'ombelico. Cambi ogni volta il sito di iniezione.
- Si lavi le mani. Usi un batuffolo antisettico per disinfettare il sito di iniezione.
- Regga la siringa preriempita dal corpo della siringa stessa con l'ago coperto che punta verso l'alto.
- Non regga la siringa dalla testina dello stantuffo, dallo stantuffo o dalla copertura dell'ago.
- Non tiri mai verso di sé lo stantuffo.
- Non rimuova la copertura dell'ago della siringa preriempita fino a quando non è pronto ad iniettarsi il Silapo.
- Rimuova la copertura dell'ago reggendo il serbatoio e tirando la copertura dell'ago con delicatezza senza girarla. Non spinga lo stantuffo, né tocchi l'ago, né agiti la siringa.
- Prenda una piega cutanea tra il pollice e l'indice senza schiacciarla.
- Faccia penetrare l'ago a fondo. Il medico o l'infermiere le avranno mostrato come fare.
- Spinga lo stantuffo con il pollice fino in fondo per iniettare l'intera quantità di liquido. Lo spinga lentamente e in modo uniforme, tenendo la pelle schiacciata.
- Quando lo stantuffo è spinto fino al suo limite, estraiga l'ago e lasci andare la pelle.
- Quando l'ago è rimosso dalla pelle, potrebbe fuoriuscire un po' di sangue dal sito di iniezione. Questo è normale. Può disinfettare il sito di iniezione premendo il batuffolo antisettico per qualche secondo dopo l'iniezione.

- Riponga la siringa usata in un contenitore per i taglienti. Non cerchi di riposizionare il cappuccio protettivo sull'ago.
- Non getti mai le siringhe usate nei contenitori dei rifiuti domestici.

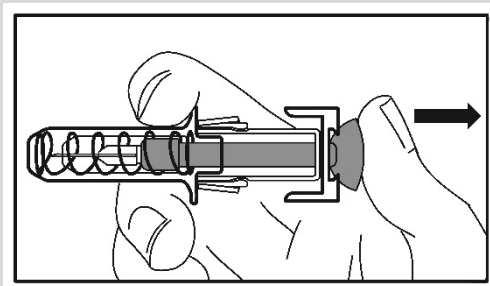
### Come effettuare l'iniezione da soli utilizzando una siringa preriempita

La siringa preriempita può essere corredata di un dispositivo di sicurezza per l'ago che protegge dall'accidentale puntura dell'ago.

- Tolga la siringa dal frigorifero. Il liquido deve raggiungere la temperatura ambiente. Non rimuovere la copertura dell'ago della siringa mentre raggiunge la temperatura ambiente.
- Controlli la siringa, per verificare che sia la dose giusta, che non sia scaduta, che non sia danneggiata e che il liquido sia limpido e non congelato.
- Scegli il sito di iniezione. I punti più adatti per l'iniezione sono la parte superiore della coscia e la pancia (addome), tranne l'area intorno all'ombelico. Cambi ogni volta il sito di iniezione.
- Si lavi le mani. Usi un batuffolo antisettico per disinfettare il sito di iniezione.
- Regga la siringa preriempita dal corpo della siringa stessa con l'ago coperto che punta verso l'alto.
- Non regga la siringa dalla testina dello stantuffo, dallo stantuffo o dalla copertura dell'ago.
- Non tiri mai verso di sé lo stantuffo.
- Non rimuova la copertura dell'ago della siringa preriempita fino a quando non è pronto a farsi l'iniezione del Silapo.
- Rimuova la copertura dell'ago reggendo il serbatoio e tirando la copertura dell'ago con delicatezza senza girarla. Non spinga lo stantuffo, né tocchi l'ago, né agiti la siringa.
- Prenda una piega cutanea tra il pollice e l'indice senza schiacciarla.
- Faccia penetrare l'ago a fondo. Il medico o l'infermiere le avranno mostrato come fare.
- Mentre regge la siringa con le dita appoggiate sul suo bordo di supporto eserciti una pressione sullo stantuffo fino a completamento dell'iniezione dell'intera dose. Il sistema di protezione dell'ago NON si attiva se non è stata somministrata TUTTA la dose.



- Quando lo stantuffo è spinto fino al massimo, rimuovere l'ago e liberare la pelle.
- Lasci lo stantuffo e la siringa si sposterà in avanti fino a quando il sistema di protezione avrà ricoperto l'ago e si sarà fissato a posto.



- Quando l'ago è rimosso dalla pelle, potrebbe fuoriuscire un po' di sangue dal sito di iniezione. Questo è normale. Può disinfettare il sito di iniezione premendo il batuffolo antisettico per qualche secondo dopo l'iniezione.

- Riponga la siringa usata in un contenitore per i taglienti. Non cerchi di riposizionare il cappuccio protettivo sull'ago.
- Non getti mai le siringhe usate nei contenitori dei rifiuti domestici.

#### **Se usa più Silapo di quanto deve**

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se ritiene che la quantità di Silapo iniettata sia stata eccessiva. È improbabile che si manifestino effetti indesiderati da sovradosaggio di Silapo.

#### **Se dimentica di usare Silapo**

Faccia l'iniezione successiva non appena se ne ricorda. Se manca meno di un giorno all'iniezione successiva, tralasci la dose dimenticata e proceda con il consueto schema. Non raddoppi le iniezioni per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se è affetto da epatite C e assume interferone e ribavirina**

Deve parlarne con il medico, poiché, in rari casi, la combinazione di Silapo con interferone e ribavirina ha portato ad una perdita dell'effetto e allo sviluppo di una condizione chiamata Aplasia specifica della serie rossa (Pure Red Cell Aplasia, PRCA), una grave forma di anemia. Silapo non è approvato per la gestione dell'anemia associata a epatite C.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi il medico o l'infermiere** se nota uno qualsiasi degli effetti in questo elenco.

Associate al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni cutanee gravi, incluse la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica. Queste possono comparire come macchie rossastre simili ad un bersaglio o chiazze circolari, spesso con vescicole centrali sul tronco, desquamazione cutanea, ulcere in bocca, gola, nel naso, ai genitali e agli occhi e possono essere precedute da febbre e sintomi simili all'influenza. Se sviluppa uno di questi sintomi, interrompa il trattamento con Silapo e contatti immediatamente il medico. Vedere anche il paragrafo 2.

**Informi il medico o l'infermiere** se nota uno qualsiasi degli effetti in questo elenco.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10.

- **Diarrea**
- **Sensazione di malessere allo stomaco**
- **Vomito**
- **Febbre**
- In pazienti con malattia renale non ancora sottoposti a dialisi, è stata riferita **congestione del tratto respiratorio**, come naso chiuso e mal di gola.

Comuni: possono interessare fino a 1 su 10 persone.

- **Aumento della pressione sanguigna. Mal di testa**, particolarmente se improvviso e acuto, simile all'emicrania o **stato confusionale o convulsioni**, possono essere segni di un improvviso aumento della pressione sanguigna. È necessario un trattamento urgente. L'aumento della pressione sanguigna potrebbe richiedere un trattamento con medicinali (oppure un aggiustamento della dose dei medicinali con cui è già in trattamento per la pressione sanguigna alta).
- **Coaguli di sangue** (inclusa trombosi venosa profonda ed embolia) che possono richiedere un trattamento urgente. I sintomi possono essere **dolore toracico, affanno, rigonfiamento doloroso e rossore solitamente degli arti inferiori**.

- **Tosse.**
- **Eruzioni cutanee, che possono essere causati da una reazione allergica.**
- **Dolore osseo o muscolare.**
- **Sindrome simil-influenzale**, come mal di testa, indolenzimento e dolore alle articolazioni, senso di debolezza, brividi, stanchezza e capogiri. Queste reazioni sono più comuni all'inizio del trattamento. Se avverte questi sintomi durante l'iniezione in vena, una somministrazione più lenta può aiutare ad evitarli in futuro.
- **Rossore, bruciore e dolore al sito di iniezione.**
- **Gonfiore alle caviglie, piedi o dita.**
- **Dolore a braccia o gambe.**

Non comuni: possono interessare fino a 1 su 100 persone.

- **Alti livelli di potassio nel sangue** che possono causare un anormale ritmo cardiaco (questo è un effetto indesiderato molto comune nei pazienti in dialisi).
- **Convulsioni.**
- **Congestione del naso o delle vie aeree.**
- **Reazione allergica.**
- **Eruzione cutanea.**

Rari: possono interessare fino a 1 su 1 000 persone.

- Sintomi di Aplasia **Specifica** della Serie Rossa (PRCA).

PRCA significa incapacità del midollo osseo di produrre sufficienti quantità di globuli rossi. La PRCA causa una **grave ed improvvisa anemia, i cui sintomi sono:**

- **stanchezza insolita,**
- **senso di vertigine,**
- **affanno.**

La PRCA è stata riscontrata molto raramente specialmente nei pazienti con malattia renale dopo mesi o anni di trattamento con Silapo e altre sostanze che stimolano la produzione di globuli rossi.

- Può verificarsi, specialmente all'inizio del trattamento, un aumento del livello di piccole cellule del sangue (chiamate piastrine), normalmente coinvolte nella formazione del coagulo. Il medico lo verificherà.
- La reazione allergica grave può includere:
  - gonfiore del viso, delle labbra, della bocca, della lingua o della gola
  - difficoltà a deglutire o respirare
  - prurito (eruzione cutanea)
- Problema con il compartimento sanguigno che può causare dolore, urine di colore scuro o un aumento della sensibilità della pelle alla luce solare (porfiria)

Se è in emodialisi:

- Si possono formare **coaguli di sangue** (trombosi) nello shunt dialitico. Questo può avvenire più facilmente in caso di pressione sanguigna bassa (ipotensione) o in presenza di problemi alla fistola.
- **Coaguli di sangue** possono anche formarsi nel sistema dell'emodialisi. Il medico può decidere di aumentare la dose di eparina durante la dialisi.

**Informi subito il medico o l'infermiere** se si rende conto di uno di questi effetti, o se dovesse notare qualsiasi altro effetto durante il trattamento con Silapo.



### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Silapo**

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad."/"EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Silapo può essere tolto dal frigorifero e lasciato a temperatura ambiente (fino a 25°C), per non più di 3 giorni. Una volta che la siringa è stata tolta dal frigorifero e ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C), deve essere usata entro 3 giorni o gettata via.

Non congelare o agitare.

Tenere la siringa preriempita nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che il sigillo è rotto o se la soluzione non appare incolore o se sono visibili particelle in sospensione. Nel caso in cui riscontri una qualsiasi di tali anomalie, scarti il medicinale.

Non getti nessun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Silapo**

- Il principio attivo è l'epoetina zeta (prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in linee cellulari ovariche di criceto cinese (CHO)).

#### *Silapo 1 000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita*

1 siringa preriempita con 0,3 mL di soluzione iniettabile contiene 1 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 3 333 UI di epoetina zeta per mL.

#### *Silapo 2 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita*

1 siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione iniettabile contiene 2 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 3 333 UI di epoetina zeta per mL.

#### *Silapo 3 000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita*

1 siringa preriempita con 0,9 mL di soluzione iniettabile contiene 3 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 3 333 UI di epoetina zeta per mL.

#### *Silapo 4 000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita*

1 siringa preriempita con 0,4 mL di soluzione iniettabile contiene 4 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

Silapo 5 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con 0,5 mL di soluzione iniettabile contiene 5 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

Silapo 6 000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con 0,6 mL di soluzione iniettabile contiene 6 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

Silapo 8 000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con 0,8 mL di soluzione iniettabile contiene 8 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

Silapo 10 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con 1 mL di soluzione iniettabile contiene 10 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 10 000 UI di epoetina zeta per mL.

Silapo 20 000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con 0,5 mL di soluzione iniettabile contiene 20 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 40 000 UI di epoetina zeta per mL.

Silapo 30 000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con 0,75 mL di soluzione iniettabile contiene 30 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 40 000 UI di epoetina zeta per mL.

Silapo 40 000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 siringa preriempita con 1 mL di soluzione iniettabile contiene 40 000 unità internazionali (UI) di epoetina zeta (eritropoietina umana ricombinante). La soluzione contiene 40 000 UI di epoetina zeta per mL.

- Gli eccipienti sono sodio fosfato dibasico diidrato, sodio fosfato monobasico diidrato, sodio cloruro, calcio cloruro diidrato, polisorbato 20, glicina, leucina, isoleucina, treonina, acido glutammico, fenilalanina e acqua per preparazioni iniettabili, sodio idrossido (per regolare il pH), acido cloridrico (per regolare il pH).

### **Descrizione dell'aspetto di Silapo e contenuto della confezione**

Silapo è una soluzione iniettabile limpida e incolore, contenuta in siringhe preriempite con ago fisso.

Le siringhe preriempite contengono da 0,3 mL a 1 mL di soluzione, a seconda del contenuto di epoetina zeta (vedere paragrafo "Cosa contiene Silapo").

Una confezione contiene 1, 4 o 6 siringhe preriempite con o senza dispositivo di protezione dell'ago.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Germania

**Produttore**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Germania

Per ulteriori informazioni su Silapo, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

STADAPHARM GmbH  
Stadastraße 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Tel: +49 (0) 6101 603-0  
Fax: +49 (0) 6101 603-3888

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.